EXPOSÉ

DES

TITRES & TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

Paul CARNOT

MÉDECIN DES HÔPITAUX
DOCTEUR ÈS SCIENCES



PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1904

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

FACULTÉ DES SCIENCES :

Licencié ès sciences physiques, 1888.
Licencié ès sciences naturelles, 1894.
Docteur ès sciences naturelles, 1896.

FACULTÉ DE MÉDECINE :

Docteur en médecine, 1898.
Lauréat de la Faculté (Thèse, Médaille d'argent), 1898.
Préparateur du Laboratoire de Pathologie et Thérapeutique générales (Laboratoire de M. Bouchard), 1894.
Chef du Laboratoire de Thérapeutique (Laboratoire de M. Gilbert), 1902.

ASSISTANCE PUBLIQUE :

Externe des hôpitaux de Paris, 1892.
Interne des hôpitaux de Paris, 1894.
Médecin des hôpitaux de Paris, 1903.

SOCIÉTÉS SAVANTES :

Lauréat de l'Académie de médecine, 1899.
Lauréat de l'Académie des sciences, 1900.
Membre de la Société de Biologie, 1900.

INDEX CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1 Infections pancréatiques ascendantes expérimeotales. Glycosurie ou diabète consécutifs (avec M. CHARRIN). *Soc. Biologie*, 26 mars 1894.

2 Action de l'urine et de la bile sur la thermogénèse (avec M. CHARRIN). *Soc. Biologie*, 23 juin 1894.

3 Recherches calorimétriques sur l'action de l'urine et de la bile (avec M. CHARRIN). *Arch. Physiologie*, 1894.

4 Influence des lésions des tissus sur leur aptitude à fixer des substances solubles (avec M. CHARRIN). *C. R. A. Sciences*, 20 août 1894.

5 Signification antitoxique de l'élimination menstruelle (avec M. CHARRIN). *Semaine médicale*, 1895.

6 Persistance de la pigmentation dans les greffes épidémiques (avec Mlle DEFLANDRE). *Soc. Biologie*, 15 février 1896.

7 Greffe et pigmentation (avec Mlle DEFLANDRE). *Soc. Biologie*, 25 avril 1896.

8 Injections de pigments mélaniques. *Soc. Biologie*, 1896.

9 Nerfs chromato-moteurs chez la grenouille. *Soc. Biologie*, 1896.

10 Emploi de la gélatioe comme hémostatique. *Soc. Biologie*, juillet 1896.

11 Sur un ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. *Soc. Biologie*, 30 mai 1896.

12 *Recherches sur le mécanisme de la pigmentation.* Thèse de Doctorat ès sciences naturelles. Imp. Danel, Lille, 1896.

13 Note prélimioaire sur l'opothérapie hépatique (avec M. GILBERT). *Soc. Biologie*, 21 novembre 1896.

14 Action des extraits hépatiques sur les glycosuries toxiques et oerveuses expérimentales. *Soc Biologie*, décembre 1896.

15 Action des extraits hépatiques sur la glycosurie alimentaire. *Soc. Biologie*, décembre 1896.

16 Le mécanisme de la pigmentation. *Bulletin scientifique de France*, 1897.

17 Organisation de la fibrine introduite artificiellement dans le péritoine (avec M. Cornil). *Soc. Anatomique*, 1897.

18 Un cas de tuberculose génito-urinaire. *Soc. Anatomique*, 1897.

19 Opothérapie hépatique dans les hémorrhagies (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 8 mai 1897.

20 Opothérapie hépatique dans le diabète sucré (avec M. Gilbert). *Sem. méd.*, 9 mai 1897.

21 De la réparation des pertes de substance du foie (avec M. Cornil). *Acad. méd.*, 29 juin 1897.

22 De l'hémostase par la gélatine. *Presse. méd.*, 18 septembre 1897.

23 De la cicatrisation et de la reconstitution intégrale des cavités et conduits muqueux après une large ouverture (avec M. Cornil). *Acad. méd.*, 26 décembre 1897.

24 De la sclérose tuberculeuse du pancréas. *C. R. Acad. Sciences*, 1897.

25 Pathogénie de la pancréatite hémorrhagique. *Soc. Biologie*, février 1898.

26 Pathogénie des scléroses du pancréas. *Soc. Biologie*, février 1898.

27 *Recherches expérimentales et cliniques sur les pancréatites.* Thèse doctorat en médecine, Paris, Steinheil, mars 1898.

28 Pathogène des pancréatites. *Presse méd.*, 11 mai 1898.

29 Sur la régénération des muqueuses. *Acad. méd.*, 19 juillet 1898.

30 Maladies du pancréas (avec M. Richardière). In *Traité de médecine*, Brouardel-Gilbert, 1898.

31 Indications et contre-indications de la gélatine comme hémostatique *Presse méd.*, 1898.

32 Rapport sur l'état actuel de l'opothérapie (avec M. Gilbert). *IVe Congrès de médecine de Montpellier*, 1898.

33 L'*opothérapie* (avec M. Gilbert). Masson, 1898.

34 De la cicatrisation des plaies du foie (planches) (avec M. Cornil). *Sem. med.*, novembre, 1898.

35 Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épitbélial (planches) (avec M. Cornil). *Arch. méd. exp.*, 6 novembre 1898.

36 Réparation des canaux et cavités. Processus de régénération de leurs muqueuses (avec M. Cornil). *Presse méd.*, 1898.

37 Un cas de sarcome angioplastique (avec M. R. Marie). *Soc. Anat.*, 1898.

38 Anomalies génito-urinaires chez un cobaye (avec M. O. Josué). *Soc. Biologie*, 1898.

39 Sur les rapports qui existent entre les quantités de glucose absorbées et éliminées (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 19 mars 1898.

40 Des causes influençant le rapport d'élimination du glucose (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 19 mara 1898.

41 Régénération cicatricielle des cavités muqueuses et de leur revêtement épithélial (avec M. Cornil). *Arch. méd. exp.*, mai 1899.
42 *Les Régénérations d'organes*. J.-B. Baillière, 1899.
43 Reproduction expérimentale de la pneumonie fibrineuse aiguë par la toxine pneumococcique. *Soc. Biologie*, 1899.
44 Influence de la tuberculine sur les cultures de bacille de Koch. *Soc. Biologie*, 1899.

45 Lésions cardiaques et musculaires provoquées par la toxine pneumococcique (avec M. L. Fournier). *Soc. Biologie*, 10 février 1900.
46 Recherches sur le pneumocoque et ses toxines (avec M. L. Fournier). *Arch. méd. exp.*, mai 1900.
47 Le problème thérapeutique des régénérations d'organes. *Presse méd.*, 6 janvier 1900.
48 Les réparations expérimentales des tissus. *Rapport à la Sect. d'an. path. du XIIIe Congrès intern. de médecine*. Paris, 1900.
49 Opothérapie et Opo-diagnostic dans le diabète sucré (avec M. Gilbert). *Congrès de médecine*, 1900.

50 Sur un cas d'angine de Vincent (avec M. Louis Fournier). *Soc. Biologie*, 9 février 1901.
51 Sur un sérum anti-pancréatique (avec M. Marcel Garnier). *Soc. Biologie*, 27 avril 1901.
52 Sur la kinase (à propos d'une communication de M. Delezenne), *Soc. Biologie*, 21 décembre 1901.
53 Des conditions de fixation de la pepsine sur les albuminoïdes (avec M. Chassevant). *Soc. Biologie*, 28 décembre 1901.

54 La topographie segmentaire de la pneumonie franche. *Presse méd.*, 25 janvier 1902.
55 Sur le pouvoir amylolytique du sérum dans les insuffisances pancréatiques. *Soc. Biologie*, 24 mai 1902.
56 Sur la technique des cultures en tubes de sable (avec M. Garnier). *Soc. Biologie*, 21 juin 1902.
57 De l'emploi des tubes de sable comme méthode générale d'étude, d'isolement, et de sélection des micro-organismes mobiles. *Soc. Biologie*, 5 juillet 1902.
58 Sur une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie par la cocaïne (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 6 décembre 1902.
59 Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline (avec M. Josserand). *Soc. Biologie*, 29 novembre 1902.
60 Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine sui-

vant les voies de pénétration (avec M. Josserand). *Soc. Biologie*, 20 décembre 1902.

61 La fonction adipo-toxique du foie dans ses rapports avec la nature des graisses insérées (avec Mlle Deflandre). *Soc. Biologie*, 27 décembre 1902.

62 *Les fonctions hépatiques* (avec M. Gilbert). 1 vol., Naud, 1902.

63 Les injections intra-trachéales de mercure dans le traitement de la syphilis. *Sem. méd.*, novembre 1902.

64 Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline (avec M. Josserand). *Soc. Biologie*, 10 février 1902.

65 *La médication hémostatique*. Masson, janvier 1903.

66 Note préliminaire sur l'action physiologique et thérapeutique du cécropia (avec M. Gilbert). *Soc. Biologie*, 2 mai 1903.

67 Sur la présence de bacilles de Koch encapsulés dans un cas de tuberculose humaine. *Soc. méd. hôp.*, octobre 1903.

68 Sur un cas de pseudo-paralysie saturnine d'origine hystérique. *Soc. méd. hôp.*, octobre 1903.

69 Sur un appareil destiné à faciliter la circulation périphérique (cœur périphérique artificiel). *Soc. méd. hôp.*, 4 décembre 1903.

RÉSUMÉ DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

La plupart des recherches que nous avons publiées jusqu'ici se rapportent à un petit nombre de questions, que nous nous sommes efforcé d'aborder avec méthode et dont nous poursuivons encore actuellement l'étude.

Pour les résumer, nous les classerons, un peu artificiellement, d'après leur nature, et surtout d'après leurs tendances, en quatre groupes :

I. — Dans un premier groupe, ayant trait principalement à l'*Histo-physiologie cellulaire*, nous résumons nos recherches sur la *Pigmentation*, sur les *Greffes*, sur les *Réparations* et les *Régénérations d'organes*.

II. — Dans un deuxième groupe, nous réunissons nos recherches physiologiques, pathogéniques et cliniques concernant le *Foie* et le *Pancréas*.

III. — Dans un troisième groupe, nous résumons les études consacrées à la *Bactériologie* (Pneumocoque et ses toxines, Mobilité des microbes, etc.).

IV. — Enfin dans un quatrième groupe, nous passons en revue les recherches consacrées à la *Thérapeutique*, particulièrement à la *Médication hémostatique* (Gélatine, Chlorure de calcium, etc.) et à l'*Opothérapie*.

A propos de chaque sujet résumé, des numéros renvoient à l'index chronologique de nos publications, placé en tête de cet exposé.

I. — TRAVAUX RELATIFS A L'HISTO-PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Les divers travaux que nous groupons ici ont principalement pour objet l'étude biologique de la cellule, et celle des conditions diverses qui peuvent influer sur sa vitalité et sa prolifération.

Nous avons étudié d'abord la *Pigmentation*, propriété cellulaire très favorable à ces recherches en ce qu'elle permet de repérer, sans coloration, une cellule donnée et d'en suivre l'évolution. La méthode des greffes pigmentaires que nous avons décrite est particulièrement adaptée à ce but: elle permet, par une véritable inoculation cellulaire, de suivre, grâce à leur couleur, l'évolution des cellules greffées, dans une multitude de conditions expérimentales.

Dans nos recherches sur les *Greffes*, sur les *Réparations* et les *Régénérations d'organes*, à côté de processus nouveaux que nous avons décrits, principalement au niveau des muqueuses, nous avons cherché surtout à préciser le déterminisme expérimental qui guide la prolifération épithéliale et qui nous paraît susceptible d'applications pratiques. Depuis 1896, nous consacrons tous nos efforts au problème thérapeutique, si difficile, mais si passionnant, des régénérations d'organes.

DE LA PIGMENTATION

Nous avons entrepris, sur la Pigmentation et son mécanisme, une série de recherches, qui ont fait l'objet de plusieurs notes et qui ont été réunies dans notre thèse de doctorat ès siences : ce travail comprend trois parties.

Nous y étudions successivement la nature, l'origine et le rôle du *granule pigmentaire*, considéré en tant que plastitude élémentaire, puis l'influence de la *cellule pigmentaire* sur l'élaboration du pigment, et enfin les influences plus générales que l'*organisme* exerce sur cette fonction, grâce à sa vascularisation, à ses nerfs, etc.

Cette étude nous a conduit à certaines conclusions précises, relatives à l'origine du pigment, au mécanisme de la pigmentation et aussi à une méthode générale d'appréciation de la vitalité cellulaire susceptibles d'application en Biologie générale.

De la signification biologique du granule pigmentaire (12, 16).

Il est important, en Biologie générale, de préciser la nature et la signification des granulations intra-cellulaires : s'agit-il de simples dépôts inertes intra-cellulaires ou ces granulations ont-elles la valeur de bioblastes, individualités vivantes plus élémentaires que la cellule, et représentant une unité vitale inférieure ? telle est la question qui se pose, en particulier, pour le granule pigmentaire ; ses caractères de visibilité, sa coloration naturelle en font un objet de choix pour une pareille étude.

Nous émettons et discutons divers arguments en faveur de la nature vivante des granules pigmentaires, arguments tirés de leur forme, de leur volume, de leur teneur en pigment, de leurs mouvements spontanés et des influences qui agissent sur eux (chloroforme, etc.).

La question est d'autant plus importante qu'elle ne paraît pas avoir été posée nettement jusqu'à présent, pour les cellules animales tout au moins : car la nature bioblastique des leucites végétaux est à peu près démontrée.

Si l'on admet la nature vivante des granules, l'unité plastidulaire constituerait alors l'état élémentaire, ancestral de la cellule, conception qui ne manque pas d'analogies avec celles des microzymas de Béchamp ou des bioblastes d'Altmann.

Nos théories et hypothèses à cet égard ont été reprises récemment dans un petit livre très suggestif de Bohn (1902), qui tire de nos travaux des conclusions plus absolues que celles que nous en tirons nous-même et conclut à la nature vivante ou plastidulaire des granules pigmentaires.

Des transformations du sang en granulations pigmentaires dans le tube digestif de la Sangsue (12-16).

Le tube digestif de la Sangsue à qui l'on fait absorber du sang nous a paru être un objet d'études très simple pour préciser l'origine hématique de certaines pigmentations. Car on peut y suivre progressivement la transformation des globules sanguins en granulations pigmentaires, présentant d'abord les réactions du fer, ne se colorant plus par le ferrocyanure, à une époque ultérieure aussi bien que dans le réseau pigmentaire qui constitue un système d'absorption lymphatique. On suit donc, heure par heure, les modifications profondes qui transforment l'hémoglobine en pigment mélanique non ferrugineux. Cette étude montre, entre autres choses, que l'absence des réactions ferriques n'est pas suffisante pour nier l'origine hématique de certains pigments, et que l'on ne peut accepter la classification en pigments ferrugineux ou sanguins, et non ferrugineux ou mélaniques.

Les granules pigmentaires de la mélanose équine (12-16).

On sait que les vieux chevaux blancs présentent une affection bénigne caractérisée par l'évolution de tumeurs mélaniques. Quelle que soit la nature de cette si curieuse affection, il est intéressant de constater que la plupart des granules pigmentaires ne présentent pas les réactions du fer ; néanmoins certains d'entre eux se colorent en bleu par le ferrocyanure et sont, par conséquent, de provenance hématique. La provenance des autres ne peut être affirmée, qu'il s'agisse d'une transformation ultérieure du pigment ferrugineux ou d'une origine albuminoïdique non hématique.

Mélanose hépatique chez certains moutons de provenance russe (12).

Nous avons signalé une assez curieuse lésion du foie chez des moutons de provenance russe : le foie, de couleur brun foncé, de consistance normale, sans sclérose particulière, présente ses cellules hépatiques surchargées de granules pigmentaires qui donnent, en majorité, la réaction du fer ; ce foie se décolore presque complètement à 100°, ce qui semblerait indiquer une certaine instabilité de la matière colorante pigmentaire. Cette affection est probablement parasitaire : mais nos recherches sur ce point n'ont pas abouti à la description d'un parasite.

Mécanisme de la pigmentation des œufs de grenouille (12, 16).

La pigmentation des œufs de grenouille dans l'ovaire est très accusée: elle est fréquemment caractérisée par l'existence d'un pôle pigmenté et d'un autre pôle non pigmenté.

Souvent, on trouve, dans l'ovaire même, des ovules atrophiés et très noirs, comme si l'atrophie déterminait la fixation de pigment, ou comme si la fixation de pigment provoquait l'atrophie de l'œuf; sans entrer dans le détail du mécanisme, on peut considérer deux temps à cette fixation : en premier lieu, l'œuf s'imprègne de pigment soluble qui colore uniformément sa périphérie ; en deuxième lieu, le pigment soluble se transforme en pigment insoluble et se fixe définitivement.

La pigmentation en tant que phénomène d'oxydation (11, 12, 16).

A la suite de certaines constatations histologiques, nous avons été amené à formuler cette idée que la production de pigment semblait, en certains cas, résulter de l'oxydation d'un chromogène. Il semble en effet, disions-nous en 1896, « que brusquement une granulation puisse se colorer : peut-être cela se fait-il aux dépens d'une matière chromogène qui s'oxyde. A l'appui de cette hypothèse, nous noterons que nous avons constaté le riche pouvoir oxydant de la rétine au moyen du paraphénylène-diamine et de l'aldéhyde salicylique ».

C'est, en effet, au niveau du pigment rétinien que nous avons principalement observé des faits en rapport avec cette hypothèse : l'origine du pigment serait alors non hématique, mais principalement albuminoïdique.

Depuis cette époque, des faits multiples paraissent confirmer notre théorie : en effet, on sait, depuis les travaux de G. Bertrand et de Bourquelot, que la tyrosine, oxydée grâce à la tyrosinase, donne lieu à la production d'une substance mélanique, déjà constatée depuis longtemps dans les résidus de la digestion tryptique. On a

retrouvé dans les poches du noir de la Seiche, de la tyrosinase. Nous avons cherché au niveau de la peau et de l'œil à déceler la présence de tyrosinase ; mais, contrairement à Gessard, nous n'y sommes pas parvenu d'une façon nette.

Au niveau de la rétine, par contre, nous avons obtenu, par oxydation, dans le liquide dissous et centrifugé, la production d'une substance rouge foncée, puis brune, se développant à l'étuve, très probablement sous l'action d'une diastase oxydante, car la chaleur supprime cette production. Dans une solution de tyrosine, les résultats ne paraissent pas très différents. Il est probable que le pigment dérive de l'oxydation d'une substance autre que la tyrosine ; cette formation nous paraît en rapport avec le pourpre rétinien. Nos expériences à ce sujet ne sont d'ailleurs pas terminées et n'ont pas été publiées jusqu'à présent.

L'hypothèse que nous formulions en 1896, paraît donc en voie de démonstration et certains pigments paraissent provenir de l'oxydation de certains dérivés des albuminoïdes : cette origine doit être admise parallèlement à l'origine sanguine de certaines autres pigmentations.

De la disparition du pigment par digestion cellulaire, principalement dans les leucocytes (12, 16).

A la suite d'injections de granules pigmentaires en grande quantité, ceux-ci sont résorbés, en majeure partie, par les leucocytes. On voit alors « les grains de pigments devenir moins nets ; leur teinte s'atténue peu à peu et généralement il arrive que très rapidement on ne retrouve plus le pigment ».

Lorsque nous injections, sous la peau d'animaux, des doses massives de pigment, si cette injection s'infectait et don-

nait naissance à un abcès, le pus paraissait à peine teinté; on ne retrouvait d'ailleurs, de pigment en aucun point du corps, malgré les quantités énormes injectées : elles avaient été transformées et détruites, par les leucocytes accourus.

Au niveau des capsules surrénales, on trouve également des indices d'une décoloration et d'une disparition rapides des granules pigmentaires.

Depuis cette époque, on a beaucoup insisté sur les phénomènes de digestion intra-leucocytaire; mais, pas plus aujourd'hui qu'en 1896, nous ne savons exactement par quelle action peuvent disparaître, dans les leucocytes, des corps comme les granules pigmentaires, qui résistent à l'attaque de presque tous les agents chimiques et à celles des diastases digestives connues.

De l'origine autochtone du pigment dans les cellules épidermiques et dermiques (6, 7, 12, 16).

On sait qu'il existe, actuellement, deux grandes théories sur l'origine du pigment :

Dans la première théorie, le pigment est d'*origine hématique :* il est transporté, sous forme de granulations, par les leucocytes, aux cellules épidermiques ou dermiques dont le rôle est uniquement un rôle de fixation.

Dans la deuxième théorie, le pigment est d'*origine autochtone :* les granulations pigmentaires sont constituées par les cellules pigmentaires elles-mêmes, d'origine épithéliale ou conjonctive, aux dépens de tels ou tels corps solubles qu'elles empruntent à l'organisme. Dans cette hypothèse, les leucocytes pigmentifères n'apportent pas, mais emportent et font disparaître les granules issus des cellules pigmentaires. Nos recherches paraissent trancher la question en faveur de cette deuxième hypothèse et de l'origine autochtone du pigment cutané normal.

En effet, l'examen d'une coupe de peau passant à la limite d'une tache pigmentée, montre qu'au centre de la tache les granules pigmentaires existent aussi bien dans les cellules épidermiques que dans les cellules dermiques et dans les leucocytes; à la limite de la tache, au contraire, la localisation du pigment a lieu exclusivement dans les cellules épidermiques sans aucun transport leucocytaire.

Dans nos greffes de peau pigmentée, où l'on ne greffe sur peau blanche que des cellules épithéliales pigmentées, la greffe s'étend progressivement; mais, pendant fort longtemps, les cellules épithéliales sont seules pigmentées, et l'on n'aperçoit aucun leucocyte mélanifère.

Par contre, si l'on greffe des cellules choroïdiennes conjonctives, les cellules conjonctives du derme, issues de la greffe, sont seules colorées, l'épiderme restant dépourvu de pigments et ne s'en chargeant pas secondairement.

Enfin, l'injection dermique d'une masse considérable de pigments n'a jamais abouti à la pigmentation de l'épiderme sus-jacent, bien que les leucocytes se soient alors montrés très pigmentifères.

Le fait que le transport d'une cellule épidermique pigmentaire suffit à transférer à sa descendance la propriété pigmentaire démontre péremptoirement que la pigmentation est bien un attribut cellulaire, spécial à certaines cellules, et que l'on doit admettre une pigmentation autochtone de ces cellules.

De l'élimination du pigment par les phanères (12, 16).

Dans quelques cas, chez des animaux albinos, une greffe pigmentée, consécutive à la greffe d'un lambeau épidermique noir sur fond blanc, s'est décolorée progressivement, à mesure que poussaient des poils, issus de cet épiderme

greffé et qui, eux, se coloraient en noir avec une intensité élective. Le pigment mélanique des cellules épidermiques, incapable de s'éliminer par les couches cornées superficielles de l'épiderme où l'on n'en rencontre jamais, s'éliminait ainsi par les poils, où celui-cifinissait par se concentrér uniquement.

Ce rôle d'élimination par les phanères mérite d'être mis en lumiére, et d'être comparé au rôle d'élimination correspondant des phanéres pour certains poisons : on sait en effet, par les récentes recherches, si curieuses, d'Armand Gautier que l'arsenic, poison cutané, s'élimine également par les phanères, où il se localise électivement. Meilliére a montré, de même, que le plomb se localisait électivement dans les poils, et principalement dans ceux du pubis.

Pour le pigment, cette voie d'élimination nous paraît évidente, en quelques circonstances tout au moins. On doit cependant remarquer que, si certains animaux ont la peau blanche et les phanéres colorées (homme), d'autres, au contraire (cheval arabe, poule négre), ont la peau noire et les phanères décolorées. Le processus d'élimination du pigment par les phanères n'est donc pas général.

Des injections de pigment mélanique (8, 12, 16, 61).

Nous avons, en vue d'étudier la fixation, l'élimination, la destruction du pigment, procédé à des injections multiples de pigment dans les veines, dans le péritoine, etc. ; nous nous procurions généralement ce pigment, en grandes quantités, par dilacération de tumeurs mélaniques du cheval ou de la rétine normale. Ces solutions étaient généralement stérilisées, de telle sorte que le pigment introduit n'agissait que comme un corps inerte, de trés fines dimensions et doué d'un chimio-tactisme spécial.

Non-coloration de la peau par injections de granules pigmentés. — Quelle que soit la dose massive de pigment introduite dans la circulation générale, en une ou en plusieurs fois, nous n'avons jamais obtenu la moindre coloration anormale des téguments : jamais l'examen histologique ne nous a montré de pigment mélanique dans le derme ou l'épiderme des parties blanches.

Les injections dermiques, ou sous-cutanées de granules pigmentaires ne nous ont, d'ailleurs, jamais donné non plus de fixation du pigment dans les cellules épidermiques sus-jacentes.

L'introduction d'une quantité massive de pigment granulé ne parvient donc pas à modifier la coloration cutanée d'un animal.

De la fixation des pigments injectés au niveau des différents viscères. — L'organe le plus riche en pigments après une injection intra-veineuse assez considérable est le *foie*, qui prend une coloration noirâtre. Le pigment s'arrête dans les capillaires radiés du lobule, comme à travers les pores d'un filtre ; il est ensuite capté par les cellules endothéliales, suivant un mécanisme dont nous parlerons à propos de la fonction pexique du foie ; ce pigment est très fréquemment agglutiné en masse.

Au niveau du *poumon*, qui apparaît également foncé par le pigment, on observe un phénomène analogue de filtration et de captation du pigment par les leucocytes et par les cellules endothéliales ; on retrouve une certaine quantité de pigment dans les voies aériennes. Peut-être doit-on attribuer à l'élimination, par le poumon, de certains pigments mélaniques la présence normale de certaines granulations noires que l'on est, naturellement, porté à rattacher à l'anthracose.

Au niveau de la *rate*, on observe également la fixation d'une grande quantité de pigments, en partie captés par les leucocytes.

Au niveau des *glandes digestives*, salivaires, pancréatique, etc., la fixation du pigment paraît se faire d'une façon beaucoup moins intensive que dans les cas pathologiques de diabète bronzé.

Fixation anormale du pigment au niveau de certains organes (capsules surrénales, grand épiploon). — Dans quelques cas, nous avons obtenu des fixations anormales, massives, de pigments au niveau de certains organes, où l'on n'en trouve généralement que fort peu ; c'est ainsi que, dans un cas, chez le chien, il y avait, au niveau d'une des deux glandes surrénales, une fixation massive de pigment. La glande était absolument noire. Tous ses éléments cellulaires et les espaces intercellulaires étaient remplis de granules pigmentaires ; l'autre capsule était à peu près saine. La cause de cette fixation anormale nous échappe : car il ne semblait pas y avoir de lésion antérieure ayant pu servir de point d'appel. Ce cas, exceptionnel, fait involontairement songer au rôle de la capsule surrénale dans la maladie d'Eddison.

Dans un autre cas, après injection intraveineuse chez le lapin, le pigment s'était localisé, presque exclusivement, au niveau du grand épiploon, qui était noir et dont les mailles étaient remplies de granulations pigmentaires.

Ces faits exceptionnels sont surtout remarquables par l'intensité des phénomènes observés et semblent manifester l'idiosyncrasie particulière de certains sujets.

De l'élimination du pigment par le rein et par le tube digestif. — Après injection vasculaire de pigment, on observe

une élimination très nette par le *rein*. Les granules pigmentaires sont situés dans les capillaires, mais à l'état isolé et jamais en amas comme dans le foie, le poumon ou la rate. Les glomérules sont colorés en noir et l'on trouve des granules pigmentaires dans la lumière glomérulaire. On n'en observe qu'exceptionnellement dans les tubes contournés. L'urine est brune et contient des pigments. Si donc, à l'état normal, les pigments granulés ne paraissent pas s'éliminer par le rein, et si l'on ne trouve pas de pigments, à ce niveau, dans les cas pathologiques d'imprégnation pigmentaire, cet organe peut cependant servir à les éliminer, dans les cas de décharge massive tout au moins. Un autre fait remarquable est que cette élimination est presque uniquement glomérulaire.

Au niveau du *tube digestif*, on observe une élimination assez intense de granules pigmentaires, qui paraissent, en partie, transportés par les leucocytes.

Des greffes pigmentaires (6, 7, 12, 16).

Pour étudier l'influence de la cellule elle-même sur la pigmentation, la technique la plus élégante consiste à transplanter une cellule pigmentée sur un territoire non pigmenté. Nous avons, maintes fois, réalisé, avec Mlle Deflandre, cette greffe pigmentaire, et nous avons obtenu, par cette technique, des résultats intéressant, non seulement la question de la pigmentation, mais aussi certains faits de Biologie cellulaire générale.

Des greffes pigmentaires sur épiderme blanc chez les animaux bigarrés. — Sur le cobaye bigarré, la greffe d'un épiderme noir sur une partie blanche de la peau donne naissance à une tache noire qui s'étend progressivement :

dans un cas, par exemple, la greffe qui mesurait 7 mm. sur 2, le 2 octobre, en mesurait 11 sur 3 le 9 octobre, 13 sur 6 le 28 octobre, 19 sur 8 le 17 novembre, 19 sur 13, le 26 décembre, 19 sur 16 le 15 janvier ; elle mesurait 20 sur 20 le 30 septembre, c'est-à-dire au bout d'un an.

Cette extension est facile à suivre par la différence de couleur de la partie greffée ; elle mesure exactement la descendance des cellules noires greffées.

Puisque la greffe des cellules noires a persisté et s'est étendue progressivement, c'est donc que la pigmentation est un attribut cellulaire de la cellule transplantée. Cette très simple expérience nous permet donc de trancher définitivement la question, si longtemps discutée, de l'origine du pigment cutané. La pigmentation épidermique est autochtone : c'est un attribut spécifique de certaines cellules. *La cellule pigmentée fait elle-même son pigment, quelle que soit d'ailleurs la substance avec laquelle elle l'élabore.*

Ces recherches ont été répétées en 1900, par Lœb ; ce savant a repris notre technique et a vérifié toutes nos conclusions.

De l'évolution des greffes pigmentées sur animaux albinos. — Chez les albinos, qui sont naturellement dépourvus de cellules pigmentaires, les greffes de peau noire évoluent d'une façon bien différente ; elles augmentent très peu de dimensions et finissent par se résorber. On assiste à cette résorption graduelle et à la disparition définitive du pigment. Il est, d'ailleurs à remarquer que la greffe pigmentaire évolue d'autant plus vite sur un territoire blanc que l'animal est, par ailleurs, pigmenté davantage. Chez un animal, non albinos, mais à robe blanche, la greffe évolue plus lentement que chez un animal à larges taches noires. A côté de l'influence de la greffe, on doit donc tenir compte de l'influence du porte-greffe.

Ce fait n'est nullement en contradiction avec le précédent ; il l'éclaire, au contraire, et le précise en fixant la part de la cellule greffée et de l'organisme. C'est donc une méthode de démonstration très évidente de l'influence réciproque du greffon et du porte-greffe, que l'on peut comparer à l'influence réciproque, bien connue pour les infections du microbe et de l'organisme, de la graine et du terrain.

Quant à l'explication même du fait, elle peut être donnée de façons bien différentes. On peut penser, par exemple, que l'organisme albinos n'offre pas, à la cellule greffée, les matériaux solubles aux dépens desquels celle-ci constitue ses granulations pigmentaires. Mais cette explication n'est pas valable pour les cas d'animaux faiblement pigmentés où la greffe évolue lentement. Nous pensons, quelle que soit d'ailleurs la complexité du mécanisme, que la tache noire est, chez ces animaux, une anomalie qui sort du cadre général de leur organisation ; elle est éliminée progressivement, comme sont éliminés les corps étrangers ou les productions exubérantes anormales de tel ou tel tissu, comme sont enfin éliminées, après un certain temps, les greffes de différents organes au sein d'autres tissus. Cette élimination se fait donc par le mécanisme très compliqué par lequel l'organisme défend sa forme et son individualité.

Greffes mésodermiques pigmentaires.— Si, au lieu de cellules épidermiques, on greffe des cellules pigmentaires d'origine mésodermique, des cellules choroïdiennes par exemple, on constate que la greffe se développe pendant un certain temps et s'accroît. Mais elle disparaît ultérieurement, comme toute production anormale, parfois très longtemps après. Nous avons, sur nous-même, procédé à une expérience analogue ; nous avons greffé sur la peau de la jambe des cellules choroïdiennes, immédiatement après

l'énucléation chirurgicale d'un œil. Cette greffe s'est développée, a augmenté de dimensions et a produit une tache noire en extension, très légèrement saillante ; elle a persisté plus d'un an et demi, sans augmenter et a mis trois ans à se résorber complètement.

De l'examen histologique des greffes pigmentaires. — Cet examen précise certaines données relatives à la spécificité cellulaire et au rôle de la cellule dans la pigmentation :

Si l'on a procédé à la greffe d'un fragment d'épiderme noir, on constate, à l'examen histologique de cette greffe en extension, que le pigment est uniquement localisé dans les cellules épidermiques ; il n'y en a pas dans le derme. La greffe de cellules épidermiques pigmentaires donne donc lieu à une prolifération de cellules épidermiques pigmentaires et ne donne pas lieu à la pigmentation initiale des cellules dermiques. Ce n'est qu'ultérieurement, lorsque la greffe a grandi et s'est épaissie, que l'on observe une pigmentation dermique. Ce pigment dermique provient du pigment épidermique par résorption leucocytaire.

Lorsque l'on a affaire, au contraire, à une greffe pigmentaire d'origine mésodermique (cellules choroïdiennes), le pigment se trouve, non pas dans les cellules épidermiques qui en sont dépourvues, mais dans les cellules du derme qui sont seules pigmentaires.

Ce fait prouve, avec évidence, que c'est la cellule greffée elle-même qui conserve ses propriétés pigmentaires : elle montre, par surcroît, combien est absolue la différenciation des cellules ecto- et mésodermiques.

Application de la méthode des greffes pigmentées à différents problèmes de biologie générale (12).

Etude générale de l'évolution des greffes. — La technique des greffes pigmentaires permet de suivre, à l'œil nu, ce que devient une greffe : si elle augmente, la tache noire grandit ; si elle se résorbe, la tache noire diminue. L'évolution de la greffe peut donc être suivie macroscopiquement. Cette technique est d'ailleurs la seule qui soit susceptible de donner des indications à ce sujet. Elle permet de trancher certaines questions relatives à l'évolution et à l'avenir des cellules greffées, encore très discutées : la méthode des greffes pigmentées montre que l'épiderme greffé prolifère, par voie de division indirecte et surtout directe, qu'il empiète sur l'épiderme non pigmenté et le supplante et que l'accroissement, l'état stationnaire, la résorption de cette greffe dépendent d une série de facteurs tenant, les uns à l'épiderme greffé, à sa vitalité, à sa virulence, les autres à l'organisme porte-greffe.

Etude générale de l'activité cellulaire. — La méthode des greffes pigmentaires permet, d'autre part, de suivre, pendant très longtemps, l'évolution d'une cellule et de sa descendance : elle est donc susceptible d'une multitude d'applications ayant pour but de nous renseigner sur la vitalité d'un élément cellulaire, sur les modifications imprimées à cette vitalité par telle ou telle condition, telle ou telle nutrition, telle ou telle infection ou intoxication.

Cette méthode est donc susceptible d'une très grande extension.

Etude de la sénilité cellulaire. — Parmi les multiples applications que l'on peut faire de cette méthode, nous

signalerons, particulièrement l'étude de l'influence de l'âge sur la vitalité cellulaire parce qu'elle nous conduit à envisager les choses sous un jour tout différent de celni qui est admis par quelques savants, relativement à la nature de la vieillesse. M. Metchnikoff, en particulier, admet que les cellules du vieillard sont aussi vivaces que celles du jeune homme, et cherche, dans des conditions plus générales, l'explication de la vieillesse : or, nos expériences nous ont prouvé, en 1896, la sénescence des éléments cellulaires eux-mêmes.

Si l'on fait, sur le même animal, une série de greffes pigmentées, empruntées à des nouveau-nés, à des animaux adultes, et à de vieux animaux, on constate que les greffes pigmentées des jeunes animaux grandissent beaucoup plus vite que celles des adultes, et surtout que celles des vieillards.

Inversement, si l'on greffe une parcelle d'épiderme noir emprunté à un vieil animal à des porte-greffes jeunes, cette greffe évolue mal, rétrocède et s'atrophie parce que ses cellules sont séniles, et cela d'autant plus vite que l'organisme porte-greffe est plus jeune et plus vigoureux,

La cellule porte donc en elle-même, en dehors de toute cause générale, des signes de sénilité que notre méthode met directement en évidence.

Passages en série des greffes pigmentaires, etc. — Parmi les très nombreuses applications de la méthode des greffes pigmentaires, nous signalerons des tentatives que nous avons faites, à plusieurs reprises, sur l'instigation de notre maître M. Gilbert, pour tâcher d'augmenter la vitalité (nous dirions volontiers la virulence) de ces cellules, et pour les faire sortir de leur type normal.

Nous avons cherché à pratiquer plusieurs passages en série, comme on le fait pour renforcer la virulence de certains

micro-organismes : nous greffions une deuxième fois une parcelle d'une première greffe, puis une troisième fois une parcelle de la deuxième, etc.

Or, bien loin d'obtenir une augmentation de vitalité, nous avons obtenu, au contraire, une diminution rapide, caractérisée par une croissance de plus en plus lente de nos greffes, à tel point qu'après les cinquième et sixième passages, la greffe n'évolue plus.

Nous avons fait, d'autre part, de très nombreuses expériences sur l'influence de la nutrition, de certaines substances thérapeutiques, de certaines infections et intoxications, relativement à l'accroissement des greffes pigmentées. Nous n'insisterons pas sur les très curieux résultats obtenus, qui n'ont pas encore été publiés.

De la vitalité particulière aux cellules pigmentées (6, 7, 12).

D'une façon générale, une cellule pigmentifère paraît avoir une vitalité supérieure à celle d'une autre cellule non pigmentée : en effet, toutes choses égales d'ailleurs, la greffe d'une cellule pigmentée au milieu de cellules blanches se traduit par une extension de la tache noire : dans la lutte vitale intercellulaire, les cellules pigmentées se substituent donc aux cellules blanches dont elles prennent la place.

Cette constatation résulte également de recherches que nous avons faites sur les limites normales des territoires blancs et noirs, chez les animaux bigarrés : en cet endroit particulier, les cellules pigmentées et non pigmentées se maintiennent en équilibre permanent. Si l'on rompt cet équilibre par une cautérisation ou par une perte de substance locale, on constate que les cellules pigmentées prolifèrent plus vite que les cellules blanches, à tel point que la

peau noire en arrive, après réparation, à empiéter sur la peau blanche et à reculer la limite antérieure L'activité vitale proliférative de la cellule noire est donc supérieure à celle de la cellule blanche.

Ces expériences sont d'accord avec ce que l'on sait de la dégénérescence des animaux albinos et avec ce fait, dont M. Bouchard nous a signalé de nombreux exemples, que les infections évoluent parfois plus rapidement et plus sérieusement chez les animaux albinos que chez les animaux pigmentés. D'autre part, les recherches de MM. Gilbert et Castaigne ont montré que, pour les cellules hépatiques, la surcharge en pigment ocre est généralement associée à une activité cellulaire exagérée : les diabètes pigmentaires par exemple, sont généralement des diabètes par hyperhépatie.

Il semble donc que, d'une façon générale, la pigmentation soit liée à un surcroît d'activité cellulaire, quel que soit le rapport de concomitance ou de cause à effet unissant ces deux phénomènes.

Les mouvements des chromatoblastes de la grenouille (9, 12, 16).

Nous avons utilisé la visibilité particulière, sous le microscope, des cellules pigmentaires pour étudier, à l'état vivant, les diverses phases de leurs mouvements protoplasmiques et les influences nerveuses qui agissent sur eux : nous avons pu démontrer, par cette technique, et pour la première fois, l'influence du système nerveux sur le mouvement d'un protoplasme non musculaire.

Mouvements protoplasmiques. — Afin de suivre, à l'état vivant, les mouvements des chromatoblastes, nous avons pris pour objet d'étude la membrane interdigitale de la grenouille, étalée et tendue sous le microscope. Les chan-

gements de coloration étaient obtenus grâce au nitrite d'amyle d'une part, qui amène l'étalement des chromatoblastes et une teinte foncée de l'animal, et du chlorhydrate d'aniline d'autre part, qui amène la rétraction des chromatoblastes et une teinte claire de l'animal.

Sur une grenouille foncée, qui s'éclaircit grâce au chlorhydrate d'aniline, on voit que la complexité presque inextricable des prolongements chromatoblastiques se simplifie rapidement : au bout d'une demi-heure, les prolongements sont très distincts ; de place en place, apparaissent des interruptions brusques, fragmentant des îlots de granules colorés, indépendants en apparence. Si la dose est faible, le phénomène s'arrête là ; peu à peu, les boyaux granuleux se rattachent les uns aux autres et au corps cellulaire central et, après quelques heures, la cellule a repris son extension initiale. Si la dose est forte, la fragmentation des prolongements continue ; ceux-ci se vident complètement de leur pigment, puis se rétractent ; la cellule même rentre ses angles, se fonce et constitue une masse noire amorphe.

Mais si on attend quelques heures ou que l'on fasse agir une substance chromo-dilatatrice, comme le nitrite d'amyle, on voit partir de cette masse de nouveaux prolongements qui, généralement, occupent la place des anciens, mais qui parfois sont différents ou multiples. L'étalement se poursuit, les granules pigmentaires reprennent, un à un, leur place dans les prolongements et l'étalement du chromatoblaste redevient ce qu'il était au début.

Si l'on cherche à analyser le mécanisme de ces mouvements, on peut voir que, dans un premier stade, le bras protoplasmique persiste, puisqu'il est encore indiqué par les jalons pigmentaires qui circulent d'un amas à l'amas suivant : il y a, à ce moment, rétraction des granules à l'intérieur du protoplasma ; celui-ci restant partiellement en place :

il y a, dans ce transport des granules pigmentaires, un phénomène comparable à ce qui se passe dans les cellules rétiniennes. Dans un deuxième stade, les granules une fois évacués des bras, il y a rétraction des bras eux-mêmes, comme le prouvent la nouvelle expansion et le nombre, parfois différent, des expansions nouvelles.

Cette rétraction des prolongements protoplasmiques est commandée par le système nerveux : en effet, par la méthode de Ramon y Cajal, on reconnaît un très riche plexus nerveux qui entoure les chromatoblastes, sans pénétrer dans la cellule, ni dans ses prolongements, puisque ceux-ci n'ont pas une forme stable : l'agent nerveux impressionne donc à distance la cellule et ses pseudopodes. Cette constatation importante est à rapprocher du transport à distance, sans conducteurs, des ondes électriques hertziennes ; elle introduit, en biologie, la notion d'une influence nerveuse s'exerçant à distance, sans contact nervo-cellulaire direct.

L'étude de ces problèmes de dynamique cellulaire, si difficile à aborder à l'état vivant, est, en pareil cas, rendue possible par la coloration naturelle des granules pigmentaires qui rendent visibles les prolongements protoplasmiques : elle mène à des conclusions qui nous paraissent difficiles à obtenir autrement et qui ont cependant une grande importance.

Nerfs chromato-moteurs. — L'étude des modifications de volume et de forme des chromatoblastes, provoquées par divers excitants physiques ou chimiques, nous a permis de mettre en évidence, chez la grenouille, deux espèces de nerfs antagonistes et que nous pouvons appeler, par analogie avec les nerfs vaso-moteurs, les uns, *nerfs chromato-dilatateurs* (car leur excitation détermine l'ex-

tension des bras et le mouvement centrifuge des granules pigmentaires), les autres, *nerfs chromato-constricteurs* (car leur excitation détermine la rétraction protoplasmique des bras et le mouvement centripète des granules pigmentaires). Ces nerfs sont généralement associés, en proportions variables, dans les principaux troncs nerveux, comme les vasomoteurs d'ailleurs ; nous l'avons démontré par la section et l'excitation de différents nerfs (sciatique, gaine périartérielle, moelle, etc.), et par l'action des agents chimiques, constricteurs ou dilatateurs, après section de tel ou tel groupe nerveux.

Du réflexe chromato-moteur de la rétine et de la peau. — L'excitation des nerfs chromato-moteurs a principalement pour point de départ un réflexe tel que l'animal modifie sa couleur suivant l'impression lumineuse qu'il reçoit par la rétine et suivant la coloration du fond sur lequel il se trouve.

Si l'on rend une grenouille aveugle, ce réflexe cesse et la coloration de l'animal n'est plus en relation avec l'éclairage du fond sur lequel on le met. Mais, après quelque temps, les mouvements des chromatophores sont à nouveau réglés par l'éclairage du milieu ; ce fait, très curieux, nous a paru être en rapport, avec l'éducation, assez rapide d'un réflexe cutané, qui remplace le réflexe rétinien : car la projection de faisceaux lumineux non calorifiques sur la peau détermine, alors, les mouvements des chromoblastes. La peau nous paraît donc susceptible d'être impressionnée directement par les rayons solaires et de déterminer une excitation réflexe des nerfs chromato-moteurs.

Des agents physiques et chimiques impressionnant les nerfs chromato-moteurs. — Nous avons étudié l'action

d'un assez grand nombre de substances sur l'innervation chromato-motrice. Parmi les *constricteurs*, nous citerons le *chlorhydrate d'aniline*, dont nous nous sommes servi très fréquemment; l'injection de quelques gouttes d'une solution à 5 p. 100 dans le sac lymphatique dorsal fait pâlir l'animal; cette action est assez lente, puisque l'éclaircissement ne devient très manifeste qu'après une demi-heure. La *nicotine* agit de même; de même aussi l'*ergotine*, qui est à la fois vaso-constricteur et chromo-constricteur. L'*iodure de potassium*, la *santonine*, etc., font également pâlir la grenouille. Parmi les *dilatateurs*, nous avons étudié principalement le *nitrite d'amyle* qui fonce l'animal et qui agit à la fois comme vaso- et comme chromo-dilatateur. De même l'*éther*, les *carbonates*, etc.

Les sels ont une action différente suivant la concentration de leurs solutions.

De la coloration des graisses par les lutéines (12, 16).

Nous avons étudié un autre type de pigmentation réalisé par la coloration des graisses au moyen de pigments solubles dans ces graisses ; on sait que certaines substances colorantes, les lutéines, etc., se dissolvent avec prédilection dans les graisses et leur communiquent une teinte jaune ou rougeâtre. Nous avons pu provoquer artificiellement cette coloration par des injections répétées de lutéine d'œuf : chez les souris blanches et chez les lapins, nous avons constaté que les masses adipeuses sous-cutanées et péritonéales devenaient alors très pigmentées et prenaient une belle coloration jaune d'or. Nous n'avons pas obtenu de modification de couleur de l'épiderme.

Signification générale de la pigmentation. — La pigmentation est une réaction générale de défense de l'épiderme (12, 16).

La pigmentation a, très évidemment, le rôle d'une fonction de défense contre les rayons lumineux, et particulièrement contre les rayons chimiques : la peau se défend contre ces rayons par l'élaboration du pigment qui les intercepte et protège ainsi les parties sous-jacentes : aussi les animaux les plus exposés au soleil sont-ils les plus pigmentés. Le plus souvent, il s'agit alors de pigment mélanique ; mais, dans les cas pathologiques, la pigmentation de défense peut être beaucoup plus rapidement obtenue aux dépens du sang; le mécanisme de la pigmentation, dans les cas d'érythème solaire ou de pellagre est particulièrement curieux à cet égard ; en effet, la défense contre les rayons solaires se fait alors par les voies les plus rapides, par une congestion intense de la peau, par des extravasations sanguines et bientôt par une transformation pigmentaire d'origine hématique qui supplée à la pigmentation autochtone débile et insuffisante et qui garantit la peau mal nourrie contre l'action des rayons chimiques.

La cellule épidermique a pris tellement l'habitude de réagir aux excitations violentes par une défense pigmentaire, qu'elle met en jeu cette défense dans tous les cas où elle est attaquée, alors même que les rayons solaires n'interviennent plus en rien ; c'est ainsi qu'à la suite de frottements prolongés (corsets, bandages), à la suite de vésicatoires, la peau attaquée se pigmente généralement.

Lorsque l'organisme est affaibli, dans les cachexies par exemple, et notamment dans la tuberculose, la peau, plus fragile, doit se défendre plus énergiquement, ce qu'elle fait, en exagérant sa pigmentation : aussi la plupart des cachexies entraînent-elles un certain degré de pigmentation

épidermique. En pareil cas, le but est la protection plus efficace de la peau contre les rayons solaires, le moyen est peut-être une déglobulisation particulièrement énergique. Il faut, en effet, distinguer la raison d'être des pigmentations pathologiques, et le mécanisme qui les réalise, tel que l'augmentation des substances premières (hémoglobine, pigment biliaire, etc.), à l'aide desquelles les cellules élaborent le pigment mélanique.

Signification phylogénique de la pigmentation. — La pigmentation dériverait de l'élimination primordiale, par la peau, de produits toxiques. (12, 16)

D'une façon générale, les pigments sont des substances toxiques : M. Bouchard l'a montré, notamment pour la bile et pour l'urine, et l'on diminue généralement la toxicité des produits organiques en les décolorant. D'autre part, la pigmentation paraît être un puissant émonctoire vers les téguments. On peut donc se demander si, au cours des âges, certaines substances toxiques, primitivement éliminées par la voie cutanée, n'ont pas, incidemment, servi à protéger l'organisme en le colorant, en interceptant des rayons lumineux ou en dissimulant l'animal. L'élimination de ces substances toxiques aurait ainsi indirectement amélioré les conditions de la lutte pour la vie, et se serait alors progressivement complétée et développée dans la série animale. En réalité, il n'est pas rare, chez les animaux inférieurs, de trouver des pigments toxiques éliminés par les téguments (urates chez les Lépidoptères, sécrétion jaune des Limax, etc.). Ultérieurement, ces produits d'excrétion étant devenus utiles en tant que pigments, ne sont plus éliminés par la peau et se fixent sous la forme insoluble qui annihile leur toxicité. On s'expliquerait ainsi

que les pigments cutanés, primitivement solubles, toxiques et éliminés, soient devenus, chez les animaux supérieurs, insolubles, non toxiques et non éliminés.

DES GREFFES

Recherches sur les greffes cutanées (6, 7, 12, 16).

Greffes pigmentaires. — Nous avons déjà résumé plusieurs travaux sur les greffes à propos des greffes pigmentaires. Nous avons, par cette technique, pu suivre, grâce à la couleur de la greffe, la progression ou la régression ultérieure de celle-ci, dans telle ou telle condition physiologique : cette étude des greffes pigmentaires a donc un intérêt, non seulement pour l'étude de pigmentation, mais aussi pour celle de la nature, de l'évolution et du pronostic des greffes épidermiques.

Processus de greffes spontanées dans les plaies cutanées étendues. — Nous avons constaté que, dans les plaies étendues des téguments, il y avait spontanément transport, à distance, de cellules épidermiques des bords de la plaie, qui deviennent alors moins adhérentes et que le moindre contact ou le moindre frottement transportent au centre de la plaie. Elles y adhèrent, s'y greffent, y prolifèrent et deviennent autant de centres de régénération. Nous avons pu mettre en évidence ce mécanisme sur une plaie large ayant intéressé toutes les parties superficielles jusqu'aux couches musculaires sous-jacentes, et pour laquelle on ne pouvait, par conséquent, pas invoquer la subsistance de replis épidermiques profonds. Sur cette plaie, nous avons constaté, en différents points centraux, l'apparition de bour-

geons épidermiques, séparés du reste de l'épiderme et dont l'origine par greffe spontanée paraît démontrée par là même

Nouvelle méthode de greffes cutanées par les cellules épidermiques des poils (6, 12).

Cette méthode a été appliquée par nous dans divers cas, en particulier à l'hôpital Trousseau. Elle se base sur le fait que les cellules vivantes des poils sont d'origine épidermique et susceptibles de se transformer, à nouveau, en cellules épidermiques cutanées : ces cellules sont, d'autre part, peu fragiles et habituées à une nutrition minime.

Le *modus faciendi* est très simple : on arrache au sujet lui-même un certain nombre de cheveux que l'on dégraisse par l'éther et que l'on coupe en petits fragments fins, principalement au voisinage du bulbe ; on saupoudre certains points de la plaie avec ces divers fragments, en assez grande quantité. On voit alors, au bout de quelques jours, s'individualiser, en divers points, des îlots épidermiques, entièrement séparés des parties voisines, et qui correspondent aux points, notés sur un décalque, où avaient été mis les débris de phanères ; ces îlots augmentent rapidement de dimensions et finissent par se rejoindre.

Un des cas les plus nets que nous ayons observés à cet égard est celui d'un jeune enfant qui, à la suite d'un vésicatoire mis en ville, eut une énorme plaie du thorax, pour laquelle il entra à l'hôpital. Nous lui fîmes, dans une partie seulement de cette plaie, bien détergée, des greffes avec des bulbes coupés de cheveux et nous vîmes apparaître, au bout de quelques jours, des îlots épidermiques très nets, alors que le reste de la plaie n'en présentait pas. Ces greffes évoluèrent très rapidement, ainsi que l'ont montré des décalques faits de deux en deux jours.

Cette méthode emprunte son principal intérêt à ce fait

que le greffon est obtenu avec une facilité extrême et en quantité aussi abondante qu'on peut le désirer, chez le sujet lui-même : son obtention n'exige aucun traumatisme.

Elle a de plus, un certain intérêt scentifique, relativement aux différenciations des cellules épidermiques.

Recherches sur les greffes muqueuses (23, 29, 36, 48).

Processus des greffes spontanées dans les plaies muqueuses. — Notre attention a été attirée, sur les processus spontanés de greffes muqueuses, par les études que nous avons poursuivies, avec M. Cornil, sur la réparation des cavités, et au cours desquelles nous avons découvert un processus très curieux de décalque et de greffe des cellules épithéliales sur les nouvelles parois fibrineuses, épiploïques, etc., qui reconstituent ces cavités : ce processus très net ne survient que lorsque la plaie est assez considérable, et il a pour but d'essaimer de multiples centres de reproduction épithéliale et de raccourcir ainsi la durée de la réparation. Ce processus est analogue à celui que nous avons décrit pour la peau, page 34.

De la méthode des greffes muqueuses dans les pertes de substance chirurgicales. — Nous basant sur ces recherches, nous avons préconisé l'emploi des greffes épithéliales au niveau des muqueuses, principalement sur l'épiploon utilisé pour compléter la cavité ; des expériences réalisées à cet effet nous ont montré que ces greffes, très petites, pouvaient évoluer assez facilement et simplifier beaucoup la régénération d'une nouvelle paroi.

Recherches sur les greffes glandulaires (42, 47, 48).

Nous avons étudié, dans un très grand nombre d'expé-

riences, la greffe de cellules plus différenciées que celles de la peau ou des muqueuses : nous avons particulièrement étudié les greffes des cellules hépatiques et rénales.

Ces greffes sont beaucoup plus fragiles que les premières, ce qui se comprend facilement, étant donné la différenciation et la complexité plus grandes de leurs cellules : aussi échouent-elles presque constamment. Lorsque les greffes évoluent, elles rétrocèdent généralement au bout d'un certain temps et disparaissent. Elles peuvent cependant donner lieu, parfois, à des phénomènes de prolifération curieux.

Nous avons procédé de deux façons :

Dans une première technique, nous découpions ou détachions de très minces parcelles de substance hépatique ou rénale que nous semions sur une surface plane, sur le péritoine, préalablement dépouillé de son endothélium, par exemple. Par cette technique, nous avons très souvent obtenu une prolifération cellulaire assez importante, déterminant des amas colorés et bien reconnaissables au microscope : mais ces greffes ne dépassent pas une certaine limite et généralement rétrocèdent au bout de quelque temps. L'étude de leur résorption est d'ailleurs assez intéressante, mais beaucoup moins que ne serait l'étude de leur prolifération.

On peut améliorer cette technique, soit par irritation préalable, soit par interposition de corps excitant la prolifération cellulaire : la cantharidine, à très petites doses, nous a paru, notamment, faciliter la prolifération.

Dans une deuxième technique, nous détachions, grâce à un petit appareil très simple, construit par Collin, un cylindre de foie, enlevé à l'emporte-pièce et sectionné à sa base : nous le réimplantions sur place ou en un autre point, ou même à l'intérieur d'un autre organe où il remplaçait un cylindre analogue.

Très généralement, le cylindre ainsi greffé subit une né-

crobiose et une sclérose ultérieure, mais parfois les cellules épithéliales persistent assez longtemps ; parfois même on assiste à des signes non équivoques de prolifération.

Enfin, dans quelques cas rares, nous avons obtenu des formations épithéliales extrêmement curieuses, se rapprochant de l'adénome. Ces formations sont plus rares au niveau du foie qu'au niveau du rein. En répétant sur le rein ces expériences, avec notre petit appareil, René Marie a obtenu une transformation adénomateuse tout à fait typique du cylindre greffé. Dans un de nos cas, au niveau du rein également, nous avons obtenu un très bel adénome kystique.

Nous ne détaillerons pas davantage ces recherches qu sont, pour la plupart, encore en cours et dont le détail est encore inédit.

Greffe totale d'un doigt détaché par un couteau à cuir (22).

Nous avons publié l'histoire d'un jeune ouvrier, venu à l'Hôtel-Dieu, immédiatement après l'amputation totale de la dernière phalange d'un doigt par un large couteau à cuir. Le doigt, que le malade avait apporté, soigneusement plié dans du papier, fut réimplanté — l'accolement des deux surfaces de section étant réalisé par une épaisse couche de gélatine, qui servait de colle — et fixé par des attelles de carton. Le doigt, ainsi greffé, reprit progressivement vie : l'ongle tomba ; un autre poussa à la place ; la peau se renouvela et le malade garda définitivement son doigt greffé, mais ankylosé et légèrement atrophié.

RÉPARATIONS ET RÉGÉNÉRATIONS

De la réparation des canaux et cavités : processus de régénération de leurs muqueuses (23, 29, 34, 36, 41, 42).

Alors que les interventions chirurgicales sur les canaux et les cavités se font chaque jour plus nombreuses, il était intéressant de fixer les conditions et le détail du processus de leur régénération spontanée. Les résultats auxquels nous avons été amené avec M. Cornil, nous ont montré un processus histologique dont la portée est très générale.

Obturation spontanée et immédiate des plaies viscérales par les caillots, l'épiploon ou les organes voisins. — Nous avons étudié la réparation spontanée de conduits tels que l'uretère, les trompes, les canaux biliaires, etc., et celle de cavités beaucoup plus grandes, telles que la vésicule biliaire et la vessie.

Pour les unes et pour les autres, la vitesse de la réparation aseptique est véritablement stupéfiante : vient-on à inciser longitudinalement un uretère ou une trompe, il se produit immédiatement, au niveau de l'incision, un caillot obturateur qui bouche l'orifice et rétablit, en quelques minutes, l'étanchéité du vaisseau : nous avons pu nous en assurer maintes fois par injection d'eau sous pression à travers le conduit.

Si la plaie est plus considérable, l'obturation se fait, très rapidement aussi, mais par un mécanisme tout différent : le grand épiploon, dont on connaît la grande mobilité, vient se placer spontanément dans tous les endroits où il y a une perte de substance, un corps étranger ou une infection commençante : il adhère très rapidement aux

bords de la plaie et sa surface sert de plan obturateur à la perte de substance : à son défaut, ou si on le résèque, les organes voisins (ases intestinales, etc.), viennent s'accoler aux lèvres de la laie et en déterminent l'obturation.

Résultats des réparations spontanées après de larges pertes de substance. — Nous avons présenté à l'Académie de médecine, une série de pièces anatomiques relatives aux réparations spontanées survenues après de larges sections intéressant les uretères, les trompes, la vésicule biliaire ou la vessie : nous avons montré que, si on extirpe entièrement le pôle supérieur de la vessie, et que l'on y accole le grand épiploon, celui-ci s'organise, se renforce et se tapisse ultérieurement d'épithélium, de telle sorte que le pôle supérieur se reconstitue entièrement à ses dépens. Lorsqu'on ouvre longitudinalement un conduit (trompes, uretères), qu'on le retourne et qu'on en suture les bords retournés, le grand épiploon parvient encore à obturer la perte de substance, reconstituant, en fer à cheval, une surface bien supérieure à celle du canal. Lorsque la section est transversale et complète, on assiste souvent à l'obturation des deux extrémités sectionnées : mais, parfois aussi, il se produit un petit pertuis dans la cicatrice, qui reste fistuleux, de par le passage du liquide, qui se tapisse d'épithélium et se régularise ultérieurement de façon à reconstituer le canal, même dans des conditions aussi défectueuses.

Ce processus de réparation est véritablement extraordinaire par sa vitesse et par ses résultats.

Etude histologique de la réparation sous-muqueuse (fibrine, épiploon). — L'étude histologique de ce processus est également bien remarquable : elle comprend, à la fois, la régénération du chorion et celle de l'épithélium.

La régénération du chorion est plus ou moins complète, suivant la nature de l'obturateur : si la plaie est obturée par un caillot fibrineux, ce qui est le cas le plus fréquent pour les petites pertes de substance, on assiste à l'organisation rapide de ce caillot, par ascension de cellules plasmatiques allongées et anastomosées et par formation très rapide de néo-vaisseaux : les leucocytes, très abondants au début disparaissent ultérieurement en grande partie ; puis la fibrine se résorbe, à mesure que s'organise le tissu conjonctif définitif. Si l'obturation est réalisée par l'épiploon ou par les organes voisins, ceux-ci sont assez définitivement organisés pour obturer solidement la plaie, et leur transformation en tissu conjonctif est beaucoup moins complète.

Etude histologique de la réparation épithéliale. — Glissement. — Greffe. — La régénération de l'épithélium est plus instructive : elle se fait par deux processus principaux : l'un, qui est à lui seul suffisant si la perte de sub-

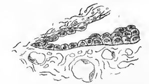


Fig. 1. — Uretère reconstitué par de la fibrine. Glissement épithélial sur la nouvelle paroi.

stance est minime, le *glissement épithélial*, l'autre qui s'associe au premier, dès que la perte de substance est assez volumineuse, la *greffe épithéliale spontanée*.

Le *glissement* a lieu sur les bords de l'ancienne muqueuse : les cellules épithéliales se dédoublent, se clairsè-

ment, glissent sur la fibrine ou l'épiploon qui sert de charpente à la nouvelle paroi, et en tapissent, par continuité, une certaine surface : ce processus, qui ne demande aucune division cellulaire, est un processus d'urgence, s'effectuant très rapidement : ultérieurement, les cellules glissées prolifèrent, se serrent ou glissent à nouveau un peu plus loin ; mais le glissement seul ne peut arriver à couvrir qu'une petite surface, et, si la perte de substance est considérable, ce processus devient rapidement insuffisant : il est, en pareil cas, complété par un deuxième processus, la greffe spontanée.

La *greffe spontanée* se fait par décalque des cellules de

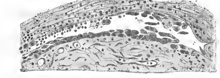


Fig. 2. — Uretère reconstitué par de la fibrine après dix heures : Greffe épithéliale de l'ancienne paroi (partie inférieure de la figure), sur la nouvelle (partie supérieure). On voit les cellules épithéliales dissociées, puis libres et enfin adhérentes au caillot qui clôture la cavité.

l'ancienne muqueuse sur la nouvelle paroi. Nous avons pu saisir plusieurs fois sur le fait ce processus très curieux : les cellules de l'ancienne muqueuse se détachent, flottent dans le liquide interposé et se décalquent sur la paroi nouvelle constituée, par exemple par le grand épiploon ; elles deviennent alors adhérentes à cette nouvelle paroi, y constituent un îlot épithélial isolé ; celui-ci ne tarde pas à proliférer, et ainsi s'essaiment une série de centres néoformatifs qui vont à la rencontre des centres voisins et de l'épithélium propagé par glissement. On conçoit que ce processus

multiple raccourcisse beaucoup la durée de la réparation éptihéliale, et il est, d'autre part, curieux de voir se réaliser

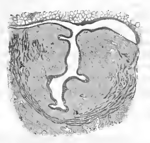


Fig. 3. — Uretère retourné après section, complété spontanément par le grand épiploon. Greffe au milieu de la nouvelle paroi.

spontanément un processus de greffe que les chirurgiens ont découvert sans se douter qu'il était communément employé dans les réparations spontanées.



Fig. 4. — Régénération complète de l'uretère ; la nouvelle paroi est constituée par le grand épiploon (partie supérieure de la figure) et entièrement tapissée de plusieurs couches d'épithélium.

Le processus de glissement, connu pour la peau, depuis les recherches de Ranvier, ne l'était pas pour les mu-

queuses avant notre travail : la description des greffes spontanées est entièrement nouvelle,

APPLICATIONS CHIRURGICALES. — Le processus naturel de réparation des cavités nous paraît pouvoir être copié par les chirurgiens de la façon suivante :

Si l'on a procédé à la simple section d'un conduit (canal biliaire, uretère), il est inutile de compliquer l'opération par des sutures, etc. : l'obturation se fera immédiatement d'elle-même et le tapissement d'épithélium aura lieu, par glissement et par greffe, dans un délai très court. Mais si, après résection ou autrement, subsiste, dans une cavité vésicale, biliaire, etc., une vaste perte de substance, la technique rationnelle, imitée de la réparation naturelle, nous paraît être de rendre adhérent, par quelques points de suture, le grand épiploon aux bords de la plaie et de faire, en différents points, des greffes de cellules épithéliales sur cette nouvelle paroi.

De la réparation des trompes utérines pendant le rut (35).

Lorsqu'on expérimente sur des trompes de chiennes, qu'on incise et qu'on retourne, les résultats de la réparation sont assez différents, suivant qu'il s'agit de chiennes normales ou de chiennes en période de rut : tandis que dans le premier cas, la muqueuse n'a aucune tendance à s'accoler aux organes voisins, ce qui permet le maintien d'une lumière et aboutit au rétablissement fonctionnel du canal, dans le deuxième cas, lorsqu'il s'agit de chiennes en rut, la muqueuse, qui attend l'œuf et s'apprête à le fixer, est apte également à adhérer à d'autres tissus : elle adhère, notamment, au grand épiploon. Il en résulte ce fait que la cavité tubaire n'est pas maintenue dans son intégralité, que des adhéren-

ces nombreuses se forment entre la muqueuse ancienne et l'épiploon et qu'il y a obturation de la cavité avec cloisonnements et géodes. Cette adhérence particulière se développe très rapidement, car elle est constituée en moins de trois jours. Histologiquement, les premières phases de ce processus correspondent exactement aux premières phases de formation du placenta maternel, telles qu'elles ont été décrites par M. Mathias Duval.

La cause mécanique initiale de ce processus est, évidemment, la disparition de la muqueuse caduque entre les glandes, qui rend possible son adhérence aux tissus voisins, aussi bien qu'à l'ovule.

De la réparation des plaies de la vésicule biliaire (41).

Le processus général de réparation de la vésicule est celui que nous avons décrit pour les cavités muqueuses : il s'en distingue par quelques particularités.

En effet, le plus souvent, lorsqu'il s'agit de plaies considérables ou de vésicules éversées avec muqueuse en dehors, la réparation rapide de la cavité se fait, non par adhérences aux parties voisines, mais par adhérence, entre eux, des lobes du foie contigus, de telle sorte que la vésicule n'est plus apparente à la surface du foie et disparaît dans la profondeur de l'organe : on ne retrouve, fréquemment, cette dernière que par une section totale du foie : la paroi nouvelle de la vésicule est ainsi constituée par les lobes accolés et soudés du foie, qui se sont ultérieurement recouverts d'une muqueuse néoformée. Ce processus d'enfoncement de la vésicule dans le foie réalise donc un mode de réparation rapide, qu'il est intéressant de comparer à l'enfoncement, de même ordre, de la vésicule dans le foie, que l'on observe dans certaines inflammations ou certains néoplasmes de cette cavité.

Organisation de la fibrine introduite dans le péritoine (17).

Nous avons, avec M. Cornil, étudié les différentes étapes de l'organisation de la fibrine : celle-ci, recueillie aseptiquement, est introduite dans le péritoine et l'on sacrifie l'animal après des temps différents.

On constate que, très rapidement, les cellules endothéliales du péritoine, en contact avec la fibrine, se redressent, pénètrent entre les fibrilles, où elles présentent souvent de grands prolongements anastomosés : très rapidement, au bout de trois jours, on constate la formation, entre les mailles de fibrine, de néo-vaisseaux, provenant de l'accolement de cellules endothéliales avec pointes d'accroissement, ou de cellules vaso-formatives. Plus tard, on assiste à la résorption progressive de la fibrine et à l'organisation d'un tissu conjonctif, d'abord riche, puis de plus en plus pauvre en éléments cellulaires. En résumé, la fibrine est, peut-être, la substance qui, tant à cause de son rôle nutritif que de sa structure fibrillaire, s'organise le plus rapidement : d'où l'intérêt qu'on peut avoir à l'employer pour faciliter la réparation des plaies.

De la réparation des pertes de substance du foie (21, 34).

Nous avons étudié, avec M. Cornil, le processus des réparation des plaies du foie, dans un certain nombre de conditions expérimentales.

Réparation des plaies simples du foie. — Nous avons d'abord étudié la réparation de sections simples du foie ; les divers stades de la réparation sont caractérisés le plus souvent par une adhérence fibrineuse de provenance hémorrhagique, par une ascension très rapide de cellules plas-

matiques, à prolongements souvent anastomosés, et par la formation, dès les 3e et 4e jours, de néovaisseaux, constitués par des rangées rectilignes de cellules plates et recourbées : on observe généralement l'atrophie et la dégénérescence des cellules hépatiques voisines de la section dont l'irrigation vasculaire a été interrompue, alors que, dans cette même zone, les cellules conjonctives et endothéliales sont encore très vivaces et très résistantes. Les cellules biliaires sont, elles aussi, très résistantes : non seulement les gros canaux biliaires persistent dans la partie mortifiée, mais encore leurs cellules manifestent brusquement une tendance à la prolifération, et l'on observe souvent de véritables cellules géantes, provenant de la prolifération ou de la coalescence des cellules biliaires. Dans la partie du foie qui ne s'est pas mortifiée, on constate non seulement que les cellules hépatiques ne sont pas altérées, mais encore qu'elles prennent très vivement la couleur et qu'elles sont en prolifération active : les figures karyokinésiques sont rares à ce niveau, sans être cependant exceptionnelles ; mais presque toutes les cellules hépatiques possèdent deux ou trois noyaux. Il est probable que la prolifération se fait surtout par division directe.

Réparation et greffe de cylindres hépatiques détachés et réimplantés. — Nous détachons, avec un petit appareil confectionné par M. Collin, un cylindre de foie, séparé à sa base et réimplanté à la même place. Dans les cylindres de foie détachés, puis réimplantés, on voit persister très longtemps, grâce à des phénomènes d'imbibition et même indéfiniment, après reprise des contacts vasculaires, un certain nombre de cellules hépatiques qui tendent ultérieurement à proliférer. Les cellules biliaires se conservent, d'ailleurs, beaucoup mieux que les cellules hé-

patiques. La majeure partie de la greffe disparaît et est remplacée par un tissu scléreux de nouvelle formation.

Réparation des plaies du foie après introduction d'épiploon, de substances nutritives, de corps étrangers, etc. — Nous avons cherché à modifier le processus de réparation, grâce à l'introduction d'un certain nombre de substances, susceptibles d'action sur la prolifération cellulaire : nous nous sommes servi, dans ce but, d'une part de fibrine, teinte dans certaines solutions nutritives, d'autre part d'éponges fines dont les mailles étaient imbibées des solutions à essayer (jaune d'œuf, lécithine, sucre, glycogène, etc.). Les processus que nous avons observés sont voisins des précédents, mais ils évoluent souvent plus vite.

Un point accessoire intéressant est la résorption rapide des spicules de l'éponge par de très grandes cellules à noyaux multiples (20 à 30), qui les digèrent complètement : il semble que, pour assimiler des corps étrangers volumineux et résistants, les éléments cellulaires normaux, de taille insuffisante, se conglomèrent de façon à constituer de véritables plasmodes.

L'influence des substances introduites se manifeste par la durée et l'intensité des diverses phases de la réparation : certaines substances agissent très favorablement (fibrine, lécithine, etc.), d'autres, au contraire, ont une action plutôt défavorable (blanc d'œuf). Mais nous n'avons pas obtenu, par ces procédés, de réparation particulièrement riche en cellules épithéliales, et, dans tous les cas, la majeure partie de la réparation se fait encore sous forme de cicatrice conjonctive.

Applications chirurgicales. — Ces recherches histologiques sont susceptibles d'applications chirurgicales : nous

avons montré, notamment, que la réparation était accélérée et facilitée, lorsque le grand épiploon s'introduisait ou était fixé dans la plaie : cette observation a été le point de départ des recherches chirurgicales de M. Lœvy sur l'obturation des plaies viscérales par le grand épiploon.

Nous avons reconnu, d'autre part, que l'obturation des plaies par de la fibrine artificiellement introduite, facilitait également beaucoup le processus de réparation, remarque susceptible d'applications chirurgicales.

Enfin l'introduction, dans la plaie, de certains corps, capables de hâter la prolifération cellulaire (lécithine, cantharidine, etc.) sera peut-être un jour, également, susceptible d'applications chirurgicales.

Les réparations expérimentales de tissus (48).

Dans le rapport dont nous étions chargé, au Congrès international de 1900, nous avons étudié les lois générales de la réparation des tissus. Ces réparations se font et peuvent être étudiées dans diverses circonstances : au cours même de la vie normale, où elles assurent la rénovation perpétuelle des éléments cellulaires, après des traumatismes suivis de pertes de substance bien limitées, au cours d'états pathologiques ayant entraîné des lésions toxi-infectieuses diffuses de différents organes : malgré leur différence apparente, les lois générales de la réparation sont cependant les mêmes dans ces trois circonstances. Nous les formulons de la façon suivante :

1° Un animal est d'autant plus susceptible de régénération qu'il est moins différencié et plus proche de l'état uni-cellulaire dans la hiérarchie ontogénique et phylogénique. Nous en donnons de multiples exemples tirés de la série animale.

2° Un tissu est, d'autre part, d'autant plus capable de régé-

nération qu'il est moins différencié, moins fragile et plus apte à proliférer dans des conditions défectueuses.

C'est ainsi que les tissus mésodermiques se réparent avec une extrême facilité, même chez les Vertébrés supérieurs ; les épithéliums de revêtement (peau et muqueuses) se réparent encore avec énergie ; les épithéliums glandulaires (foie, reins, pancréas), plus délicats, sont encore susceptibles de régénération, mais seulement dans des circonstances très favorables ; les épithéliums très différenciés, les neurones par exemple, ne sont généralement capables que de réparation parcellaire.

Si donc les réparations des tissus mésodermiques, de la peau, des muqueuses se font généralement d'une façon spontanée, celles des tissus glandulaires doivent être aidées par les conditions favorables qu'on peut leur créer et que l'on doit s'efforcer d'étudier et de déterminer pratiquement.

Le problème thérapeutique des régénérations d'organes (47).

Il semble que, la lésion d'un organe une fois constituée, la seule thérapeutique efficace consiste à faire régénérer cet organe pour lui rendre son activité fonctionnelle antérieure : on doit donc réserver dans l'avenir, la plus large place à la thérapeutique de rénovation cellulaire, la seule durable, et étudier, avec le plus grand soin, tous les procédés susceptibles d'agir sur cette rénovation : c'est à cette tâche, très ardue, que nous nous sommes consacré depuis plusieurs années. Si les résultats obtenus ne sont encore que partiels, ils n'en sont pas moins pleins de promesse.

L'influence des agents physiques sur la régénération est évidente : nous avons expérimentalement étudié, particulièrement au niveau des muqueuses, du foie et du rein, la prolifération cellulaire déterminée par les traumatismes, le

massage et par des corps étrangers inertes (fragments d'éponges, fils, etc.), prolifération qui prend, très fréquemment, un type pseudo-néoplasique, principalement au niveau des muqueuses comme l'intestin, la vessie ou la vésicule biliaire.

L'influence des agents chimiques est également nette, principalement à très petites doses : nous avons notamment étudié l'action, sur la prolifération cellulaire de divers épithéliums, de cantharidine, d'iode, de phosphore, de lécithine, de jaune d'œuf, de fibrine et de diverses substances nutritives mises en contact direct avec les tissus.

L'influence des agents infectieux et de leurs toxines détermine, surtout, des réactions mésodermiques (leucocytes, moelle osseuse) ; néanmoins nous avons étudié certaines proliférations épithéliales provoquées par le pneumocoque au niveau du poumon, ainsi que par la toxine typhique au niveau des greffes cutanées : celles de la variole, de la clavelée sont beaucoup plus importantes. Nous avons également étudié l'influence, sur la prolifération, de sucs provenant des néoplasmes.

Nous avons étudié surtout l'action de certains *agents physiologiques*, excitants normaux de la prolifération, celle du sperme, celle des tissus embryonnaires, celle des divers extraits d'organes : nous avons obtenu, par ces procédés, des proliférations glandulaires parfois très curieuses, mais difficiles à apprécier dans la majorité des cas : ces recherches nous ont conduit à une série de résultats sur l'utilisation thérapeutique des extraits organiques, fœtaux, etc.

Enfin nous avons étudié l'action excitante exercée par les produits d'élaboration des glandes, ainsi que la prolifération d'un organe provoquée en exagérant son activité fonctionnelle : c'est dans cette voie surtout que nous poursuivons nos recherches en vue de provoquer artificiellement les régénérations thérapeutiques d'organes.

TRAVAUX DIVERS

Sur un ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions (11).

Nous avons étudié, au moyen de la teinture de gaïac, de l'aldéhyde salicylique et de la paraphénylène-diamine, le pouvoir oxydant d'un certain nombre de sécrétions.

Nous avons montré que la salive présente un pouvoir oxydant net, un milieu alcalin, ce qui la différencie des oxydases végétales. Ce ferment agit surtout aux environs de 40°, mais il agit encore jusqu'à 80°.

Depuis cette époque (1896), les travaux sur les oxydases animales se sont précisés. Il semble que l'oxydase que nous avons décrite dans la salive ait son origine dans l'exsudat leucocytaire qui s'y produit à chaque instant : telle est du moins l'interprétation que donne Portier de nos recherches et à laquelle nous nous rallions : en effet, la salive est riche en leucocytes, excrétés notamment au niveau du collet des dents ; ces leucocytes sont morts, pour la plupart, ainsi que le montrent la grande fréquence des mouvements browniens très rapides que l'on observe dans leur intérieur et la forme ronde de leur noyau ; l'oxydase qu'ils contiennent est, après leur mort, mise en liberté dans la salive.

Le pus présente également un puuvoir oxydant, de même origine ; le mucus nasal, les larmes ont un certain pouvoir oxydant. Ni l'urine, ni la bile ne présentent ces réactions.

Signification de l'écoulement menstruel (5).

Nous avons émis l'opinion que l'un des buts et des résultats de l'élimination menstruelle était l'évacuation, au

dehors, d'un certain nombre de substances Parmi ces substances, les unes sont des substances excédentes ou de réserve qui n'ont d'utilité que si le développement d'un embryon les nécessite : auquel cas elles ne sont pas éliminées. L'organisme les évacue, au contraire, quand la fécondation n'a pas eu lieu.

D'autres substances, par contre, semblent être éliminées parce qu'elles sont toxiques. L'hypertoxicité des humeurs de l'organisme est prouvée, selon nous, par la fièvre, la fétidité de l'haleine et des sécrétions qui surviennent souvent au moment des règles. Nous avons expérimentalement constaté que l'urine était, à ce moment, plus toxique qu'à une autre période, chez la même personne. La toxicité du sérum nous a donné des résultats variables.

Ces expériences ont été publiées dans une leçon où M. Charrin les invoque à l'appui d'une théorie génitale de la chlorose, considérée comme une auto-intoxication.

De la fixation des substances solubles au niveau des organes lésés (4).

Nous avons, M. Charrin et moi, étudié expérimentalement la fixation des substances solubles au niveau des organes lésés ; nous avons principalement pris pour objet d'études la fixation du plomb, corps facile à déceler au niveau des tissus.

Si l'on intoxique, par le plomb, un animal à qui l'on a déterminé une lésion par section musculaire ou nerveuse, par formation d'abcès, de tubercules ou de toute autre lésion infectieuse, on constate que ce métal se localise d'une façon prédominante au siège de la lésion.

L'explication de ce fait est probablement multiple : il

semble que le plomb aborde la lésion à l'état soluble comme le montrent les zones amorphes trouvées à l'examen histochimique. Cette fixation, à l'état soluble, est due, en partie, à l'intensité de la circulation lymphatique, plus considérable du côté malade, ainsi que le prouve une expérience, réalisée sur le conseil de M. Bouchard.

Il est probable, d'autre part, qu'un rôle important doit être attribué au transport du plomb par les leucocytes au niveau de la lésion : cependant le pus des abcès ne contenait que peu de plomb. Une expérience ultérieure nous a montré que si l'on centrifuge le sang incoagulable après injection de plomb, ce métal se trouve en quantité très prédominante dans la couche leucocytaire.

L'importance du fait expérimental que nous venons de relater nous paraît grande au point de vue clinique : en effet, la localisation des substances toxiques au niveau des lésions explique un grand nombre d'actions pathologiques ou thérapeutiques ; elle explique la localisation des urates et de la goutte au niveau d'une jointure traumatisée ; la localisation de la tuberculine avec réaction tissulaire au niveau des tubercules, et d'une façon très générale la localisation des médicaments absorbés au niveau des lésions qu'il s'agit d'atteindre.

Méthode de différenciation histo-chimique des graisses, des savons et des lécithines (61).

Nous avons appliqué, pour la différenciation histo-chimique des graisses, des savons et des lécithines, le procédé suivant qui nous a donné de bons résultats :

Dans un premier échantillon, l'ensemble de la graisse, des savons et des lécithines est caractérisé par la réduction au moyen de l'acide osmique.

Dans un deuxième échantillon, les savons contenus dans le tissu sont dissous par lavage à l'eau prolongé, après fixation par le formol salé et avant réduction par l'acide osmique. La réduction par l'acide osmique ne caractérise plus que les graisses et les lécithines, et la comparaison des coupes indique la teneur en savon.

Dans un troisième échantillon, on fixe la peau par le formol salé, puis on la traite par l'acétone en excès qui ne dissout pas les lécithines et dissout les graisses. La fixation ultérieure à l'acide osmique montre la quantité de lécithine existant dans le tissu examiné.

II. — TRAVAUX RELATIFS AU FOIE ET AU PANCRÉAS

FOIE

Les fonctions hépatiques (62).

Dans un petit livre publié, avec M. Gilbert, sur les fonctions hépatiques, nous avons résumé l'état actuel de nos connaissances à ce sujet, d'après des idées et suivant un plan d'exposition nouveaux.

Dans la *première partie*, nous étudions les fonctions du foie en général : après une synthèse générale de l'évolution phylogénique et ontogénique du foie, nous montrons que la structure du foie est modelée par sa charpente vasculo-canaliculaire, que la constitution des lobules sanguins et biliaires est imposée par elle,et que l'élément primordial,qui résume en lui tout le foie, est la cellule hépatique, avec son appareil sécrétoire et son double contact excréteur vasculo-biliaire.

De même que l'anatomie, toute la physiologie du foie peut être expliquée par les voies d'apports du sang et ses voies d'excrétion. Ces voies d'apport expliquent l'accouplement fonctionnel du foie avec l'intestin, le pancréas et la rate que nous étudions en détail. Les voies d'excrétion expliquent sa double sécrétion, interne ou sanguine, externe ou biliaire.

Dans la *deuxième partie*, nous examinons en particulier chacune des fonctions du foie.

En tant que glande à sécrétion interne, le foie a une ac-

tion : 1° sur la composition du sang (régulation du débit sanguin, hématopoïèse, fibrine, fonction martiale, etc.) ; 2° sur les matériaux assimilables qui lui sont apportés (rôle alimentaire vis-à-vis des hydrates de carbone, des graisses, des albuminoïdes) ; 3° sur les matériaux non assimilables (rôle dépurateur, pexique, antitoxique, uropoïétique, etc.).

En tant que glande à sécrétion externe, le foie est étudié comme générateur de la bile et de ses éléments.

Enfin dans la *troisième partie*, après un aperçu des méthodes expérimentales d'exploration fonctionnelle du foie, nous étudions, analytiquement, les procédés cliniques susceptibles de nous renseigner sur les diverses fonctions hépatiques, et nous terminons par l'étude synthétique des grands syndromes, partiels ou complets, d'insuffisance et d'hyperfonctionnement du foie, d'*anhépatie* et d'*hyperhépatie*.

De l'évolution phylogénique et ontogénique du foie (62).

Nous avons donné, avec M. Gilbert, comme prélude au livre précédent, une théorie générale nouvelle de l'évolution du foie, basée sur les données de l'anatomie comparée et de l'embryologie, et qui nous paraît mieux cadrer avec les faits que les théories antérieurement émises.

L'*évolution phylogénique* montre que l'organe hépatique se développe toujours aux dépens de l'intestin moyen : primitivement, à la base des principales séries animales, c'est une zone, à peine différenciée, du mésentéron, reconnaissable à sa couleur verte (Vers, Bryozoaires, Rotifères, etc.). Il est ensuite représenté par un cæcum digestif plus ou moins ramifié (Planaires, Apus, Amphioxus). Puis il s'individualise davantage, s'éloigne de l'intestin et repré-

sente alors une véritable glande tubulée, à la fois digestive et sanguine ; ces cellules ont encore des propriétés digestives très considérables, mais elles sont, de plus, riches en matériaux de réserve, en pigments, en graisses, en granulations zymogènes : c'est l'hépato-pancréas des Mollusques et des Crustacés.

Ultérieurement l'organe perd, davantage encore, ses connexions avec l'intestin ; ses fonctions de réserves se développent davantage, à tel point que, ne pouvant suffire à tant de fonctions différentes, il se dédouble : il y a individualisation du pancréas, d'une part, à qui est dévolue la sécrétion digestive, et du foie, d'autre part, qui devient, de plus en plus, une glande vasculaire sanguine. A ce stade, le foie est encore principalement orienté vers les canalicules excréteurs digestifs (foie biliaire des Batraciens, des Reptiles, du Phoque).

Mais bientôt, la prédominance de la sécrétion interne détermine une orientation nouvelle, prédominante autour des vaisseaux qui constituent la voie de cette sécrétion interne ; les cellules se polarisent de moins en moins autour des canalicules biliaires, de plus en plus autour des vaisseaux sus-hépatiques ; au foie lobulé se substitue le foi lobulé, et enfin au lobule biliaire se substitue le lobule sanguin des Mammifères et de l'Homme.

Cette évolution phylogénique correspond, de tout point, à l'évolution embryologique, en sorte que, pour le foie comme pour les autres organes, l'ontogénèse reproduit et condense la phylogénèse. Là encore,on retrouve une succession d'étapes telles que, primitivement glande digestive, puis glande à la fois digestive et sanguine, le foie devient, d'une façon prédominante, une glande vasculaire sanguine à sécrétion interne.

Il résulte de cette vue générale que le lobule biliaire,

difficile à mettre en évidence chez l'homme normal, et qui se manifeste dans certaines circonstances pathologiques, a surtout, chez les animaux supérieurs, la signification d'un vestige ancestral.

Cette théorie générale du foie s'appuie sur de nombreuses préparations des glandes hépatique et pancréatique, dans toute la série animale.

Recherches sur la réparation, la régénération, et les greffes du foie (34, 48, 62).

Ces recherches ont été précédemment résumées (page 46).

La fonction adipo-génique et adipo-pexique du foie
(61, 62, et thèse de doctorat ès sciences de Mlle Deflandre).

Nous avons étudié, avec M. Gilbert, le processus de la fixation des graisses au niveau du foie. Avec Mlle Deflandre, nous avons précisé cette fixation dans ses rapports avec la nature des graisses ingérées. Enfin, nous avons prié Mlle Deflandre d'étudier, sous notre direction, au laboratoire de Thérapeutique, la fonction adipo-hépatique dans toute la série animale : ces recherches sont décrites dans sa remarquable thèse de Doctorat ès sciences naturelles.

Surcharge graisseuse du foie par injection ou ingestion de graisses. — Si l'on fait ingérer à un animal une certaine quantité de graisses, ou si l'on injecte, dans la circulation porte ou périphérique, des graisses en émulsion ou du lait, on constate que ces graisses sont, en grande partie, retenues par le foie ; une coupe de cet organe apparaît alors luisante et grasse, et, après injection de lait, un liquide opalescent s'écoule de la surface de section. Au microscope,

on constate que les cellules endothéliales ont absorbé une grande quantité de gouttelettes graisseuses et, dans les cellules hépatiques elles-mêmes, on retrouve bientôt une assez forte proportion de granulations graisseuses. Celles-ci persistent un certain temps, puis disparaissent : il ne semble pas que leur disparition soit accompagnée d'une augmentation de glycogène. Le foie fixe donc, d'une façon certaine,



Fig. 5. — Absorption des graisses par les cellules hépatiques après injection intra-veineuse d'huile émulsionnée.

la graisse ingérée et sa fonction de garde-manger est la même vis-à-vis des graisses que vis-à-vis des hydrates de carbone.

Influence de la nature des graisses ingérées. — Nous avons constaté, d'autre part, que la quantité de graisse retenue par le foie était essentiellement variable suivant la nature des graisses ingérées ; les graisses d'origine animale, dont la nature est voisine de celle des graisses de

l'économie, sont beaucoup plus abondamment absorbées et retenues que d'autres graisses animales très différentes et surtout que les graisses végétales. Par exemple, après avoir fait absorber, à des animaux de même poids, différentes graisses, on retrouve, après 5 heures, une proportion de graisse dans le foie représentée par 7 p. 100 après un repas de beurre, 2.60 p.100 seulement après un repas d'huile végétale. Au microscope, le foie est très riche en graisse après un repas de beurre, moins riche après absorption d'huile de pied de porc, beaucoup moins riche après absorption d'huile de foie de morue et relativement pauvre après absorption d'huile végétale.

Ces résultats sont susceptibles d'applications pratiques relativement à la valeur alimentaire du beurre ou de l'huile, dans l'établissement des divers régimes.

La fonction adipo-pexique du foie se double, d'ailleurs, d'une fonction adipo-génique par transformation en graisse des autres espèces d'aliments.

La fonction adipo-hépatique dans la série animale. — La fonction adipo-hépatique a une généralité très grande dans la série animale, mais elle est essentiellement intermittente. Nous avons constaté, en effet, avec Mlle Deflandre, sur de très nombreux échantillons, que l'hépato-pancréas des Invertébrés est presque toujours riche en graisse, mais seulement à une époque de l'année : tel est le cas, en particulier, pour un très grand nombre d'espèces de Mollusques et de Crustacés examinés à ce point de vue. Le foie des Poissons est également très riche en graisse, au moins à une certaine saison. Le foie des Vertébrés plus élevés dans la série animale ne présente une fonction adipo-hépatique véritablement développée que dans certaines conditions physiologiques, au moment de la naissance, pendant la gestation et l'allaitement.

De la signification biologique de la fonction adipo-hépatique. — En étudiant les alternances saisonnières notées chez les Invertébrés, on constate que, d'une façon tout à fait générale, la fonction adipo-hépatique est surtout développée au moment où se prépare la reproduction : on assiste, d'ailleurs, chez nombre d'animaux, à l'évacuation des réserves graisseuses et lécithiniques du foie et à leur transport aux organes génitaux et aux ovules où elles constituent les réserves embryonnaires (Donax, Astacus, etc.)

Chez les Mammifères, le développement de la fonction adipo-hépatique pendant la gestation, l'allaitement, et chez les nouveau-nés, a la même portée physiologique.

La signification générale des réserves adipo-hépatiques du foie est donc celle d'un emmagasinement alimentaire destiné, non seulement à la nutrition de l'individu, mais encore aux réserves embryonnaires de sa descendance.

Dégénérescence graisseuse exclusive des cellules endothéliales du foie par l'intoxication cocaïnique (58).

Nous avons observé, avec M. Gilbert, au cours de l'intoxication cocaïnique, une lésion très remarquable par sa spécialisation anatomique, exclusive et constante, au niveau de la cellule endothéliale du foie. Sur les coupes de foie, certains capillaires dessinent, en effet, après fixation par l'acide osmique, une traînée noire qui, à un fort grossissement, apparaît constituée par une série de granulations graisseuses surchargeant la cellule endothéliale. Celle-ci paraît, d'ailleurs, en bon état. Les cellules hépatiques ne contiennent pas de graisse.

L'altération des cellules endothéliales montre le rôle d'arrêt que ces cellules exercent vis-à-vis des poisons solubles circulants, comme vis-à-vis des corpuscules solides

(granulations pigmentaires, graisse, micro-organismes, etc., etc.) : dans les deux cas, la fonction pexique du foie est, en grande partie, réalisée par l'intermédiaire des cellules endothéliales.

Cette lésion expérimentale met, d'autre part, en évidence l'importance anatomo-pathologique des lésions primordiales de l'endothélium vasculaire dans les altérations du foie. Dans notre cas, il s'agissait d'une *endothélialite graisseuse* du foie, à l'état de pureté ; ces lésions débutantes d'endothélialite hépatique méritent d'être connues et individualisées ; elles feront l'objet d'un prochain mémoire.

Action du foie sur la fibrine (62).

Nous avons étudié l'action du foie sur certaines albuminoïdes et notamment sur le fibrinogène et la fibrine. Nos recherches ne sont publiées que partiellement : car, jusqu'à présent, les résultats en sont assez contradictoires ; ils n'en sont pas moins intéressants. Dans un certain nombre de cas, le sang sus-hépatique nous a paru beaucoup moins riche en fibrine que le sang-porte : il est même des cas où il est remarquablement pauvre en cet élément. Mais, dans d'autres cas par contre, sa teneur est à peu près normale. Il nous a semblé que, chez les chiens à jeun, le foie avait principalement tendance à retenir le fibrinogène et peut-être à en constituer des réserves albuminoïdes cellulaires ; chez les animaux en digestion, au contraire, le sang sus-hépatique contient une proportion de fibrine analogue à celle du sang-porte. La chloroformisation semble annihiler très rapidement cette fonction de rétention du foie vis-à-vis du fibrinogène, qui nous a paru être une des plus fragiles parmi les fonctions du foie.

Méthode de dosage du glycogène hépatique (62).

Nous avons expérimenté une nouvelle méthode de dosage du glycogène dans le foie, très simple et très rapide : on projette, immédiatement après avoir sacrifié l'animal, le foie, découpé en minces tranches, dans l'alcool bouillant qui dissout le sucre, coagule l'albumine et précipite le glycogène. On a ainsi, dans l'alcool de lavage, la totalité du sucre du foie. Quand l'alcool de lavage ne contient plus trace de sucre, on reprend par l'eau bouillante et l'on épuise très soigneusement et très complètement ; l'eau de lavage ainsi rassemblée et concentrée, qui contient tout le glycogène, est additionnée d'HCl et mise 3 heures à l'autoclave à 120° ; le glycogène est ainsi transformé en sucre que l'on dose par la liqueur de Fehling.

Des influences qui agissent sur la rétention du glucose dans le foie (33, 39, 40, 62).

Nous avons étudié, dans un très grand nombre d'expériences, le rapport d'utilisation et d'élimination des sucres injectés par voie veineuse : chez un même animal, dans les mêmes conditions expérimentales et pour des quantités de glucose comprises entre 2 gr. 5 et 10 grammes par kilo, le rapport d'élimination est sensiblement égal à 40-45 p. 100.

Si l'injection est poussée par la veine porte, ce rapport devient très variable, suivant l'état de plénitude ou de vacuité des réserves hépatiques.

Nous avons constaté que la peptone augmentait nettement la quantité de glucose retenue : la peptone agit, vis-à-vis de la fonction glycogénique du foie comme vis-à-vis des autres fonctions hépatiques, comme un excitant glandulaire.

Parmi les corps minéraux, le manganèse augmente la quantité de sucre retenue et diminue le rapport d'élimination (12-16 p. 100).

Les extraits hépatiques déterminent une rétention exagérée du sucre : les extraits pancréatiques agissent généralement en sens inverse, mais d'une façon inconstante.

Les infections (staphylocoques, colibacilles) diminuent généralement la quantité de sucre utilisé, etc.

De la présence de phénols sulfo-conjugués dans la bile de chien (62).

Avec Albaharry et Chassevant, nous avons constaté, dans la bile normale du chien, une certaine quantité d'éthers phénol-sulfuriques ; ce fait vient à l'appui de la théorie hépatique de la sulfo-eonjugaison des phénols. Nous avons institué des expériences, qui n'ont pas jusqu'ici donné de résultats bien concluants, pour savoir si cette action n'est pas indépendante de la vie des eellules et liée à un processus diastasique se produisant dans le foie.

Les fonctions pexiques du foie vis-à-vis des corpuscules solides (12, 16, 61, 62).

Le foie agit comme organe dépurateur, d'une part, vis-à-vis des poisons solubles (fonction antitoxique), et d'autre part vis-à-vis des corpuscules solides (fonction pexique).

Nous avons déjà mentionné le rôle des cellules endothéliales, puis des cellules hépatiques dans la fixation des corpuscules graisseux : leur role pexique est également très net relativement aux granules pigmentaires.

Après injection dans les veines auriculaires du lapin, d'une émulsion de pigments, provenant de la rétine ou de la mélanose du cheval, on constate que le foie est très foncé :

A un faible grossissement, on constate une grande quantité de pigment, arrêtée dans les vaisseaux lobulaires comme à travers un filtre et principalement disposés à la périphérie du lobule. Dans les capillaires, le pigment se présente tantôt en granulations fines et libres dans les capillaires, tantôt inclus dans les leucocytes, tantôt sous forme d'amas pigmentaires compacts, sur la nature desquels il est difficile de se prononcer, et qui font songer soit à un embolus provoqué par le pigment et l'emprisonnant, soit à un phé-

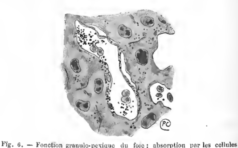


Fig. 6. — Fonction granulo-pexique du foie : absorption par les cellules endothéliales, puis par les cellules hépatiques, de granules pigmentaires injectés dans les veines.

nomène d' « agglutinement indéterminé » comme nous disions en 1896. Depuis cette époque, on a décrit les précipitines et agglutinines se produisant après injection d'une substance animale dans la circulation d'un autre animal et nous serions actuellement tenté d'expliquer ces amas par un pareil mécanisme. Ces amas curieux, qui n'existaient d'ailleurs nullement dans le liquide injecté, se retrouvent aussi dans le poumon, mais non dans le rein.

Nous avons, d'autre part, observé une infiltration pig-

mentaire des cellules endothéliales des capillaires : celles-ci s'emparent des granules et les phagocytent.

Les cellules du foie contiennent des granules pigmentaires, mais en nombre modéré. Nous n'avons pas trouvé d'élimination pigmentaire par la bile.

La fixation expérimentale des pigments au niveau du foie est à rapprocher de la fixation pigmentaire spontanée qui se produit dans les cas de paludisme ou de cirrhoses pigmentaires : le pigment est alors capté par les leucocytes et les endothéliums et surcharge la cellule hépatique. Cette fixation pigmentaire est également comparable à ce que Hanot et Gilbert ont décrit dans un cas de cancer mélanique.

Action de la bile sur la thermogénèse (2 et 3).

Nous avons étudié, avec M. Charrin, l'action de l'urine et de la bile sur la thermogénèse, au moyen du calorimètre compensateur de d'Arsonval.

Cette étude avait pour objet de répéter, avec le calorimètre, les expériences faites à ce sujet par M. Bouchard, au moyen du thermomètre, et qui lui avaient permis de constater une action très nette de ces produits sur la thermogénèse. Nos résultats, obtenus par la méthode calorimétrique, ont abouti aux mêmes conclusions.

La bile, après injection sous-cutanée, diminue d'une façon très appréciable le rayonnement calorifique mesuré au calorimètre : aux doses de 2, 3, 4 centimètres cubes, le nombre des calories rayonnées est diminué du quart, du tiers, de la moitié, d'une façon inversement proportionnelle aux doses. La température rectale descend parallèlement : il ne s'agit donc pas uniquement d'une action sur les vasomoteurs de la peau, mais d'un trouble profond indiquant une modification des combustions. La décoloration de la

bile par le noir animal lui fait perdre, à cet égard, la plus grande partie de ses propriétés, ainsi, d'ailleurs, que l'avait déjà noté M. Bouchard.

Avec l'urine, les résultats sont moins constants, et nullement proportionnels aux quantités injectées : certaines urines diminuent la thermogénèse, d'autres l'augmentent, d'autres sont sans influence sur elle.

Cette action des liquides organiques sur la thermogénèse explique un certain nombre de faits cliniques et notamment la façon dont se comporte la température dans l'urémie et dans les ictères.

Des insuffisances hépatiques partielles (62).

Avec M. Gilbert, nous avons insisté sur le désaccord fréquent que donnaient, chez un même malade, les différentes épreuves de fonctionnement du foie : dans certains cas, il y a hyperbiligénie sans hyperazoturie, ni hyperglycémie ; dans d'autres cas, la fonction biliaire seule, la fonction glycogénique, la fonction uréogénique sont séparément insuffisantes. Très souvent, on observe une succession de ces différents troubles : on observe, par exemple, au début, uniquement une indicanurie considérable, puis de la glycosurie alimentaire qui manquait au début ; puis surviennent une diminution d'urée, une augmentation d'ammoniaque après l'épreuve de l'ammonurie expérimentale, etc., ou inversement. Très fréquemment, il y a hypercholie, bien que le foie soit déchu de ses autres fonctions (ictère grave).

On ne doit donc pas conclure d'un seul signe d'insuffisance hépatique à la déchéance de ses différentes fonctions, et l'on doit multiplier les épreuves pour préciser quand et comment telle fonction du foie a commencé à s'altérer.

Cette notion de l'insuffisance partielle du foie paraît avoir été acceptée avec faveur. Elle semble d'ailleurs s'étendre également aux autres glandes. MM. Gilbert et Chassevant ont montré que pour l'estomac, l'hyperpepsie et l'hyperchlorhydrie marchaient souvent séparément. Pour le rein, on tend à accepter une conception analogue.

On ne doit donc pas conclure d'une épreuve d'insuffisance à l'insuffisance totale de l'organe, comme on le faisait volontiers auparavant.

De l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale (62).

Nous avons proposé, avec M. Gilbert, entre autres procédés destinés à rechercher l'état des fonctions hépatiques, une épreuve particulière, que nous avons nommée *épreuve de l'ammoniurie expérimentale :* elle consiste d'une part, à faire le dosage de l'ammoniaque normal, pour un régime donné, dans l'urine des vingt-quatre heures conservée à l'abri des fermentations, et, d'autre part, à répéter ce dosage après absorption de 8 à 10 grammes d'acétate d'ammoniaque.

Lorsque le foie est normal, une grande partie de cet ammoniaque disparaît et est transformé en urée : lorsque la fonction urogénique du foie est touchée, l'ammoniaque passe en nature, dans l'urine, en quantité beaucoup plus forte.

Cette épreuve ne doit pas être exclusive, puisque, nous venons de le voir, on a généralement affaire à des insuffisances partielles. Mais il y a tout intérêt à dissocier en ses composants le syndrome global de l'insuffisance hépatique, rarement réalisé au complet, au moins dès le début d'une affection hépatique.

L'épreuve de l'ammoniurie expérimentale a été mise en pratique, depuis notre publication, par MM. Ducamp, Ingelrans et Dehon, qui en ont obtenu de bons résultats.

Nous publierons prochainement, à son sujet, un mémoire plus complet.

PANCRÉAS

Réparations expérimentales et régénérations du pancréas (27, 42, 47).

Nous avons étudié le processus de réparation du pancréas, dans divers cas où nous avions déterminé des altérations traumatiques, toxiques ou infectieuses, de cet organe.

Ces réparations se font avec une très grande rapidité : dans un cas, par exemple, nous avions réalisé deux fois la section complète de la glande entre deux fils de catgut ; notre but était de supprimer la sécrétion externe de la glande et d'observer les modifications ainsi imprimées aux îlots de Langerhans qui, pour Laguesse seraient uniquement affectés à la sécrétion interne. Cette expérience que nous formulons dans notre thèse (1898), ne nous a pas donné de résultats très concluants chez le chien ; car la réparation se fait alors beaucoup trop facilement ; elle a été reprise par Weichselbaum, Opie, etc., chez le lapin, et semble avoir déterminé l'atrophie du pancréas et la survie des seuls îlots, ce que nous n'avions pu obtenir.

La réparation pancréatique se fait si facilement que, quel que soit l'écartement des fragments, on observe, chez le chien, très rapidement une réparation parfaite de la glande : au bout de deux mois, il est impossible de retrouver la moindre trace des deux sections complètes de l'organe, la moindre difformité de la glande au niveau des fragments séparés, la moindre déformation des conduits excréteurs, la moindre altération glandulaire de l'extrémité caudale.

Cette réparation si complète et si parfaite est extraordi-

naire chez le chien : elle n'a d'ailleurs pas lieu de nous étonner,étant donné ce que nous avons vu pour divers autres organes.

Dans d'autres cas morbides, nous avons obtenu des régénérations pancréatiques extrêmement remarquables. Dans un cas par exemple, à la suite d'injection intraglandulaire de dix gouttes de tuberculine, les deux lobes du pancréas furent transformés en deux cordons fibreux avec disparition complète des éléments cellulaires : or il n'y avait pas eu chez ce chien de troubles d'insuffisance pancréatique. On trouva, en effet, en arrière du duodénum, en

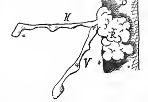


Fig. 7. — Régénération d'un pancréas de chien complètement sclérosé à la suite d'une injection de tuberculine (face postérieure) : H, branche horizontale. V, branche verticale. Régénération en R, derrière le duodénum D.

un siège anormal où n'existait antérieurement aucune parcelle de glande, une grosse masse lobée faisant presque entièrement le tour de l'intestin et représentant une partie régénérée très vivante, dont la structure était exactement celle de la glande pancréatique. Cette régénération si importante s'était réalisée très rapidement puisque le chien a été sacrifié cinquante jours après l'injection de tuberculine : on peut évaluer à un mois, au maximum, le temps nécessité par cette régénération.

Défense du pancréas contre l'autodigestion (52).

Nous avons incidemment émis, au cours d'une discussion à la Société de Biologie, une théorie de la non-autodigestion du pancréas, basée sur les recherches de Pawlow relatives à la kinase. On sait, en effet, depuis les travaux de Pawlow, que la sécrétion pancréatique seule est inactive et qu'elle a besoin d'être réactivée par une sécrétion intestinale, pour être susceptible de digérer les albuminoïdes.

Il nous semble que la raison d'être de cette dualité d'action glandulaire est précisément la nécessité où se trouve une glande de ne pas élaborer un ferment susceptible de la détruire. Le suc pancréatique ne peut, de la sorte, digérer le pancréas puisqu'il ne devient actif que dans l'intestin, au contact du suc intestinal et des aliments sur lesquels il se fixe instantanément.

Dans les cas de pancréatite infectieuse, par contre, la kinase peut être fournie, sur place, par les sécrétions microbiennes, et l'on comprend que le suc pancréatique, normalement inactif, devienne alors susceptible de provoquer les autodigestions que l'on observe parfois.

Sérums antipancréatiques (51).

Avec M. Marcel Garnier, nous avons cherché à préparer un sérum pancréatolytique par la technique habituelle, en répétant, chez des lapins d'une part, des oies d'autre part, des injections de pancréas de chien. Après un très long temps, le sérum des animaux ainsi préparé était essayé, *in vitro* sur les glandes, *in vivo* en injections intra-vasculaires et intra-pancréatiques.

Nous avons obtenu, par injection veineuse, des troubles

passagers, quelquefois une glycosurie fugace ; par injection directe dans la glande, nous avons obtenu parfois une sclérose très rapide de l'organe. Nous n'avons pas obtenu cependant d'insuffisance pancréatique aiguë, comparable à celle provoquée par l'extirpation du pancréas, avec le syndrome de Mehring et de Minkowski et avec diabète vrai.

Les phénomènes observés sont plus nets *in vitro ;* mais *in vivo* on n'obtient guère que l'ébauche de phénomènes pancréatolytiques et la méthode doit être évidemment perfectionnée.

Recherches sur les pancréatites (24, 25, 26, 27, 28, 30).

Nous avons entrepris, sur les maladies du pancréas, une série de recherches, commencées en 1894, au laboratoire du professeur Bouchard, avec M. Charrin, reprises, continuées et élargies en 1897 pour notre thèse inaugurale. Depuis, nous avons poursuivi cette étude, principalement au point de vue clinique, dans des recherches encore inédites.

Résumé général. — Dans la partie déjà publiée de ces études, nous nous sommes attaché surtout à éclaircir la *pathogénie* et l'*anatomie pathologique* des altérations pancréatiques. Nous avons reconnu que le pancréas, glande digestive, était particulièrement sujet aux *autoinfections ascendantes* d'origine duodénale et que telle était le plus souvent la cause de ses altérations.

A cet égard, l'étude des infections pancréatiques ascendantes méritait d'être étudiée, parallèlement à celle des infections biliaires ascendantes, si méthodiquement poursuivie par M. Gilbert.

Le pancréas est, d'ailleurs, également altéré dans les in-

fections générales de l'organisme. L'étude de la tuberculose pancréatique, en particulier, nous a montré une évolution assez spéciale, fréquemment scléreuse. L'étude des autres infections et intoxications nous a permis de décrire toute la gamme des altérations pancréatiques (hémorrhagiques, aiguës, suppurées, scléreuses, etc.).

Nous avons, d'autre part, cherché à préciser les *altérations fonctionnelles*, déterminées par ces lésions anatomiques. L'étude des troubles digestifs, que nous avons poursuivie, par des procédés techniques particuliers, n'est pas encore achevée.

L'étude du diabète pancréatique dans ses rapports avec la pathogénie des pancréatiques, nous a amené à la conception nouvelle d'un *diabète pancréatique infectieux ;* nous en avons principalement individualisé deux types cliniques : le *diabète par auto-infection pancréatique ascendante* et le *diabète par tuberculisation pancréatique.*

Infections pancréatiques ascendantes. — Nous avons étudié ces infections expérimentalement et cliniquement.

Expérimentalement, nous avons pris pour type d'étude l'infection colibacillaire : on peut inoculer directement des cultures, plus ou moins virulentes, de colibacilles dans les canaux excréteurs ou dans les lymphatiques de la glande ; on peut aussi procéder indirectement par divers artifices qui provoquent l'infection ascendante des micro-organismes du duodénum.

Par injections microbiennes directes, nous avons obtenu : avec des cultures très virulentes, des infections suraiguës, évoluant en quelques heures et déterminant des lésions de pancréatite hémorrhagique, avec hématomes, dégénérescence aiguë des épithéliums et vasodilatation considérable ; Avec des cultures moins virulentes, nous avons obtenu

des pancréatites aiguës : avec des cultures moins virulentes encore, des pancréatites suppurées à évolution beaucoup moins rapide. Enfin avec des cultures peu virulentes, nous avons obtenu, en quelques mois, des lésions très considérables de sclérose.

Indirectement, la production d'infections ascendantes d'origine duodénale nous a conduit aux mêmes résultats : c'est ainsi que l'inflammation suraiguë du duodénum par l'huile de croton a déterminé une double infection ascendante, biliaire et pancréatique avec production de pancréatite hémorrhagique. Une injection de tuberculine dans le pancréas a provoqué une infection ascendante secondaire avec pancréatite suppurée. L'abandon d'un fil dans le canal de Wirsung et l'intestin a déterminé la sclérose du pancréas, de même que l'injection dans le duodénum de colibacilles virulents.

On réalise donc, de l'une et de l'autre façon, tous les types anatomiques de pancréatite, au moyen d'un même micro-organisme pathogène.

Les formes anatomiques des pancréatites ascendantes sont donc plus en rapport avec la virulence et la durée de l'évolution qu'avec la nature du microbe pathogène.

Cliniquement, chez l'homme, nous avons retrouvé et décrit un grand nombre de pancréatites ascendantes spontanées, de diverses formes, aiguës, suppurées, sclérosées, consécutives soit à l'infection secondaire d'un cancer de la tête, soit à la rétention biliaire calculeuse du cholédoque, soit à diverses lésions du duodénum susceptibles d'exalter la virulence des saprophytes, etc.

Pancréatites tuberculeuses. — La glande pancréatique résiste relativement bien au bacille de Koch, ainsi que nous l'ont montré une série d'expériences et d'observations cliniques.

Expérimentalement, on peut obtenir, par injection directe massive dans la glande, des lésions tuberculeuses avec formation d'abcès caséeux ; mais déjà se manifeste une certaine tendance à la sclérose et l'inoculation au cobaye du parenchyme glandulaire, après un certain temps d'infection, est souvent négative.

Généralement on obtient, par injection directe de bacilles de Koch, soit une infiltration embryonnaire de la glande avec quelques tubercules et cellules géantes, soit principalement une sclérose considérable. Cette sclérose, après un certain temps, n'est plus généralement accompagnée d'aucune formation tuberculeuse spécifique ; l'on ne peut y déceler aucun bacille de Koch.

Cliniquement, nous avons assez rarement observé des formations véritablement tuberculeuses : celles-ci, lorsqu'on les rencontre, sont généralement extra-glandulaires : nous avons fréquemment noté, par contre, des lésions de sclérose légère du pancréas chez des tuberculeux ; dans quelques cas nous avons observé des lésions de sclérose considérable.

La sclérose paraît donc être, au niveau du pancréas, une réaction habituelle vis-à-vis du bacille de Koch : cette sclérose tuberculeuse du pancréas est à rapprocher de la sclérose pulmonaire tuberculeuse, déjà anciennement connue, de la sclérose du foie (Hanot et Gilbert) de la sclérose cardio-musculaire (Teissier). Elle a été décrite, depuis, pour d'autres organes, pour la moelle des os (Josué), les glandes salivaires (Pinoy), le corps thyroïde (Roger et Garnier), etc.

Cette sclérose est en rapport avec la résistance considérable que le pancréas semble opposer à l'infection tuberculeuse.

Lésions toxiniques du pancréas par la tuberculine. — Les lésions pancréatiques provoquées par la tuberculine sont à rapprocher de celles provoquées par les bacilles de Koch eux-mêmes.

L'injection intra-glandulaire de dix gouttes de tuberculine diluée dans 18 centimètres cubes d'eau détermine, en cinquante jours, une atrophie scléreuse très considérable du pancréas, dont les lobes sont transformés en minces feuilles renflées par places : le tissu de sclérose occupe, à lui seul, la place de l'ancienne glande : dans un cas, il y avait régénération de la glande en arrière du duodénum, ce qui suffisait à éviter le diabète.

Lésions toxiniques du pancréas par la toxine diphtérique. — L'injection intra-pancréatique de deux gouttes de toxine diphtérique détermine une pancréatite hémorrhagique, avec inondation péritonéale et mort après trois jours : cette expérience a produit le même résultat chez le chien et chez le lapin. L'injection sous-cutanée est suivie parfois d'une infiltration hémorrhagique particlle, et d'une vaso-dilatation considérable.

Chez l'homme on n'observe généralement pas de lésions hémorrhagiques : mais nous avons vu une lésion assez spéciale caractérisée par une prolifération très considérable des cellules glandulaires, avec formation de véritables cellules géantes, par division incomplète de ces cellules proliférées.

Lésions diastasiques du pancréas par la trypsine et la papaine. — Il était intéressant d'étudier expérimentalement l'action des ferments digestifs sur une glande qui en sécrète et se trouve constamment en contact avec eux.

L'action des ferments digestifs sur les tissus vivants n'avait, d'ailleurs, pas été étudiée au point de vue anatomo-pathologique.

L'injection d'une forte dose de papaïne (0 gr. 20 diluée dans 30 cc. d'eau) dans le canal de Wirsung détermine une congestion immédiate. L'animal meurt parfois en quelques minutes, vingt-cinq heures après l'injection, dans un cas : le péritoine est entièrement rempli de sang, le duodénum également.

L'origine de cette hémorrhagie est une pancréatite hémorrhagique extrêmement intense : la glande est infiltrée de sang ; les cellules épithéliales ne sont pas reconnaissables ; le tissu conjonctif normal de la glande est énormément augmenté de volume et donne les apparences d'une sclérose considérable ; mais, il s'agit, en réalité, d'un gonflement hyalin des fibres conjonctives qui ressemble à ce qui se passe dans le premier temps de la digestion.

Avec des doses moindres, on obtient, en un temps plus long (cinq à dix jours) un pancréas extrêmement dur avec disparition d'une grande partie de la glande, sclérose jeune et gonflement considérable des fibres conjonctives. Après vingt-deux jours, sclérose adulte assez intense.

L'injection locale de trypsine (0 gr. 10) donne également, en neuf jours seulement, de belles lésions de sclérose.

Lésions pancréatiques par le phosphore, l'alcool naphtolé, etc. — L'intoxication aiguë occasionne, au niveau du pancréas, des lésions graisseuses modérées, de la dégénérescence aiguë des cellules et une multiplication des cellules glandulaires qui peut être très considérable.

L'intoxication chronique donne également lieu à une intense prolifération cellulaire.

L'alcool naphtolé, que M. Bouchard avait déjà employé pour déterminer des cirrhoses hépatiques, nous a donné, par injection intra-pancréatique, de grosses lésions de sclé-

rose, ayant occasionné un diabète qui est monté jusqu'à 37 grammes de sucre par litre. Cette sclérose est considérable, par larges travées, subdivisée autour des lobules et des acini. Même dans les îlots scléreux, le parenchyme glandulaire subsistant paraît à peu près normal.

Nous avons aussi étudié les lésions de dégénérescence et de sclérose que l'on trouve souvent chez les hépatiques (ictère grave, cirrhoses, etc.).

Pathogénie et anatomie pathologique des pancréatites hémorrhagiques. — Il résulte de nos expériences que les pancréatites hémorrhagiques réalisent le type le plus violent de réaction glandulaire à des excitations mécaniques, toxiniques ou bactériennes particulièrement énergiques.

Les pancréatites hémorrhagiques, même d'origine mécanique (traumatisme abdominal) se compliquent, d'ailleurs, toujours et très rapidement d'infections pancréatiques ascendantes; de plus, la sécrétion pancréatique, déversée dans les tissus agit, en pareil cas, pour continuer le processus déjà amorcé. De même des infarctus, qui déterminent une pancréatite hémorrhagique mécanique, au début, mais rapidement septique et toxique.

Expérimentalement, nous avons reproduit la pancréatite hémorrhagique, généralisée avec inondation péritonéale, ou partielle avec petits hématomes glandulaires, évoluant en quelques heures ou en quelques jours. On obtient cette lésion par infection (colibacille) par intoxication toxinique (toxine diphtérique), par intoxication diastasique (trypsine, papaïne), par intoxications multiples (acide chlorhydrique, chlorure de zinc). Nous en avons observé, chez l'homme, un cas après intoxication par la morphine; on en a signalé dans des cas d'intoxication par le mercure.

Cette réaction hémorrhagique manifeste pour le pancréas,

comme pour les autres organes, le degré le plus violent de réaction glandulaire : elle tient, en partie, à la vascularisation considérable de la glande, aux vasodilatations nerveuses, très puissantes, qui se produisent constamment à son niveau,et au peu d'appui que le tissu glandulaire offre aux vaisseaux voisins, de telle sorte que, comme nous l'avons maintes fois constaté, une hémorrhagie traumatique du pancréas a une tendance relativement faible à s'arrêter d'elle-même et détermine fréquemment une infiltration périglandulaire étendue. Elle tient enfin à l'adultération rapide des lésions par autoinfection ascendante et autodigestion. La fréquence de ce type morbide est donc une des particularités les plus nettes de la pathologie du pancréas.

Nous avons étudié, dans ses détails, l'anatomie pathologique de cette lésion, avec la constitution des hématomes, la tendance aux infiltrations péri-acineuses, la nécrose considérable, souvent d'origine toxi-infectieuse, qui accompagne l'infiltration hémorrhagique ; l'on observe en différents points de la glande, même en dehors des foyers hémorrhagiques, une vasodilatation colossale, avec début d'infiltration sanguine périvasculaire qui rend, en partie, compte du mécanisme de la lésion.

Pathogénie des pancréatites suppurées. — Les pancréatites suppurées représentent un degré d'infection déjà moins considérable. Elles peuvent être d'origine générale (pyohémie, etc.) mais le plus souvent elles sont consécutives aux autoinfections ascendantes. En pareil cas, l'autoinfection et la suppuration peuvent survenir, en apparence spontanément après une cause occasionnelle minime d'origine toxique ou mécanique, ayant occasionné l'ascension dans la glande et la rétention des germes duodénaux.

Expérimentalement, nous l'avons obtenue après injection

dans la glande, non seulement de cultures, mais aussi de substances toxiques aseptiques (tuberculine, papaïne, etc.) comme aussi après interruption des sécrétions pancréatiques et biliaires.

Cliniquement, nous avons observé un certain nombre de cas d'angio-cholites pancréatiques suppurées, au cours notamment du cancer de la tête du pancréas, ou de rétention calculeuse de la bile.

L'anatomie pathologique montre, en pareil cas, le processus général de la suppuration, caractérisé par une hyperleucocytose initiale et par une nécrose cellulaire consécutive.

Pathogénie et anatomie pathologique des scléroses du pancréas. — D'une façon générale, on peut dire que toute irritation assez intense pour altérer, à la fois, les cellules glandulaires et conjonctives détermine des dégénérescences et des nécroses, et que, par contre, les scléroses sont constituées par les causes les plus faibles, capables d'altérer les cellules glandulaires, mais incapables d'entraver le développement des cellules conjonctives. Un organe sera donc d'autant plus prédisposé à la sclérose que la vitalité comparée de ses cellules glandulaires et des cellules conjonctives sera plus différente : à cet égard, le pancréas à cellule glandulaires très différenciées est prédisposé aux lésions scléreuses.

Celles-ci sont occasionnées par toutes les causes irritantes faibles d'ordre mécanique (sclérose de la tête par enclavement d'un calcul à l'extrémité intra-pancréatique du cholédoque, etc.), d'ordre toxique (alcool naphtolé, trypsine, papaïne, certaines toxines, etc.) d'ordre infectieux (infection colibacillaire ascendante ou infection tuberculeuse). Il est souvent difficile de faire la part respective de ces différents

agents : par exemple, dans la sclérose par rétention, que l'on obtient assez facilement au niveau du pancréas, on doit faire intervenir, à la fois, un facteur infectieux (infection ascendante constante en pareil cas), et peut-être un facteur toxique représenté par l'action toxique de la sécrétion pancréatique retenue.

Parmi les scléroses que nous avons observées en clinique, les plus fréquentes sont incontestablement celles qui sont liées à l'infection pancréatique ascendante d'une part, et d'autre part à la tuberculose.

Anatomiquement, les scléroses n'ont pas une répartition systématique très régulière. La classification qu'en a donnée M. Klippel nous paraît, de ce fait, un peu schématique. Nous avons toujours trouvé ces scléroses plus ou moins irrégulières et inégales dans les différents points de la glande, tantôt en longs placards, tantôt pénétrant plus ou moins intimement les lobes glandulaires.

La fonction digestive au cours des pancréatites (27).

Méthode d'appréciation de la digestion pancréatique. — Pour rechercher l'état du pancréas, nous avons proposé deux techniques, dont nous poursuivons encore actuellement l'étude.

Une de ces techniques consiste à faire ingérer au malade une ou plusieurs pilules contenant de l'iodure de potassium, du salicylate de soude ou du bleu de méthylène enfermés dans une double enveloppe, l'une interne, constituée par de l'albumine sèche, l'autre externe, constituée par un corps gras, la cire. Ces pilules sont inattaquées par le suc gastrique, dont les garantit la mince couche de cire : elles sont attaquées, au contraire, par le suc pancréatique qui solubilise, d'une part la cire, d'autre part l'albumine : l'io-

dure est mis en liberté, est absorbé par l'intestin et passe dans l'urine où on peut le déceler.

Nous nous servons successivement de plusieurs pilules, dont les enveloppes cireuse et albumineuse ont des dimensions croissantes (1, 2 ou 3 millimètres). Pour apprécier la digestibilité des graisses, on administre une pilule, uniquement entourée de cire. Pour apprécier la digestibilité des albuminoïdes, on compare le temps de passage après absorption d'une pilule à enrobage simple de cire ou à enrobage double de cire et d'albumine.

Disons que les causes d'erreurs sont assez nombreuses, ce qui nous a obligé à des perfectionnements successifs de la méthode et nous a empêché jusqu'ici d'en publier les résultats cliniques.

Une autre méthode consiste à rechercher, dans les selles, la présence et l'énergie des ferments pancréatiques après action d'un purgatif léger : cette recherche se fait grâce aux tubes de Mett, dans un extrait de matières fécales additionné de cyanure ou de toluène ; le principe de cette méthode est publié, mais les résultats ne le sont pas encore.

Le pouvoir amylolytique du sérum sanguin comme signe d'insuffisance pancréatique.

Nous avons relaté, à propos d'une communication de MM. Surmont et Rucbert, relative à l'action du sérum antipancréatique, un cas de cancer du pancréas où l'on constatait un abaissement considérable du pouvoir amylolytique du sérum. Nous proposions de rechercher systématiquement les variations de ce pouvoir comme un signe d'insuffisance pancréatique.

La fonction glycémique au cours des pancréatites (1, 24, 27).

Les diabètes microbiens. — Nous avons formulé, pour la première fois, avec M. Charrin, en 1894, une théorie infectieuse de certains diabètes : nous sommes revenu depuis sur cette question, au double point de vue expérimental et clinique.

Expérimentalement, nous avons réalisé quelques types de diabète pancréatique d'origine infectieuse, soit par infection ascendante, soit par sclérose tuberculeuse du pancréas : nous rappellerons, entre autres, l'exemple d'un chien qui, à la suite d'une injection de culture tuberculeuse dans le pancréas présenta un véritable diabète avec amaigrissement et glycosurie ayant atteint 69 grammes par litre.

Cliniquement, nous avons individualisé plusieurs types de diabète microbien qui nous paraissent se rencontrer assez fréquemment en clinique.

1° *Diabète par auto-infection pancréatique :* ce type morbide nous paraît être très fréquent : il est à rapprocher, à cet égard, d'autres maladies qui ont été reconnues, depuis Bouchard, très proches parentes du diabète et qui paraissent dériver souvent d'une même prédisposition familiale : La lithiase biliaire, par exemple, est fréquemment associée au diabète : il semble que, comme l'a montré notamment M. Gilbert, cette lithiase soit due à un autoinfection ascendante des voies biliaires. La lithiase biliaire et le diabète seraient ainsi d'autant plus intimement unies qu'elles dériveraient d'une double auto-infection duodénale.

2° *Diabète pancréatique tuberculeux :* ce 2e type morbide nous paraît devoir être également individualisé ; nous en avons rapporté quelques exemples dans notre thèse et en avons, depuis, récolté quelques autres.

Les rapports du diabète et de la tuberculose sont bien

connus : mais on admet généralement que le diabète est primitif et la tuberculose secondaire. Or, dans un certain nombre de cas, le rapport nous paraît être inverse. La tuberculose est nettement primitive ; le diabète est alors secondaire à la tuberculisation, et surtout à la sclérose tuberculeuse du pancréas.

3° *Diabètes pancréatiques toxiques :* ces diabètes constituent un troisième type pathogénique qui doit prendre place à côté des deux autres, ainsi qu'il résulte de nos expériences sur la production de glycosuries toxiques par injection intraglandulaire de diverses substances (alcool naphtolé, trypsine, etc.), et de nos résultats d'autopsie (altérations pancréatiques dans l'intoxication alcoolique et dans les cirrhoses du foie). Ce type est, jusqu'ici, moins bien individualisé que les précédents : nous croyons cependant que l'on peut ainsi comprendre certains diabètes pancréatiques des buveurs et, peut-être, certains diabètes par auto-intoxication gastro-intestinale.

En résumé, l'étude expérimentale et clinique des pancréatites nous a permis de préciser les causes pathogéniques de certaines altérations du pancréas, et, partant, celles des diabètes qui sont déterminées par ces altérations.

III.— TRAVAUX RELATIFS A LA BACTÉRIOLOGIE

Comme recherches de bactériologie, nous avons, tout particulièrement, étudié le *Pneumocoque*, ses toxines, que nous avons préparées par une technique nouvelle (culture sur milieux dialysables) et les lésions qu'elles provoquent; nous en rapprochons quelques recherches sur la pneumonie.

Nous résumons aussi une étude générale sur la *mobilité des microbes* et sur les influences qui agissent sur elle, influences que nous avons pu étudier grâce à une méthode technique nouvelle (culture sur tubes de sable).

D'autres recherches bactériologiques ont déjà été mentionnées précédemment (pancréatites infectieuses, tuberculeuses, etc.), et nous n'en reparlerons pas ici.

Recherches sur le pneumocoque (43, 45, 46).

Au cours de recherches que nous avons faites avec M. Louis Fournier, sur le pneumocoque et ses toxines, nous avons indiqué plusieurs méthodes générales nouvelles de culture et de préparation des toxines.

Multiplicité des races de pneumocoques. — Il est très important, dans une étude sur le pneumocoque, de choisir une race favorable. Certains pneumocoques sont extrêmement fragiles: leur culture est éphémère et ne dépasse pas vingt-quatre ou quarante-huit heures sur les milieux usuels; leur inoculation est rapidement négative, même chez la souris; les infections qu'ils provoquent chez l'homme sont

bénignes et transitoires: tels sont les pneumocoques que nous avons isolés, par exemple,de certains coryzas. D'autres races, par contre, vivent en bouillon simple pendant plusieurs semaines si la quantité de liquide est suffisante ; leur virulence diminue assez lentement. Enfin nous avons eu la bonne fortune de cultiver des races particulièrement toxigènes, caractérisées par ce fait qu'après inoculation à l'animal la mort survient rapidement sans grande septicémie et que l'on ne retrouve dans les organes et dans le sang qu'une petite quantité de pneumocoques : Ce sont ces dernières races seules qui permettent d'obtenir une toxine pneumococcique véritablement efficace.

Culture sur cerveau pour le pneumocoque. — Nous avons appelé l'attention sur les bons résultats que nous ont fréquemment donnés les cultures sur cerveau : nous avons pu, par cette technique, conserver des cultures vivantes de pneumocoque pendant plus de sept mois : nous avons l'habitude de conserver, en pipettes closes, le cerveau de l'animal mort de pneumococcie, obtenu par ponction directe de l'espace atloïdo-occipital et par aspiration de la pulpe cérébrale. Les milieux au cerveau, filtrés à la bougie ou stérilisés à l'autoclave, donnent de très bons résultats pour la conservation de la vitalité du pneumocoque et sont, à cet égard, comparables aux milieux au sang pur de Gilbert et Fournier.

Cultures sur milieux dialysables. — Le principe de cette méthode consiste à cultiver le pneumocoque à l'intérieur d'un vase dont les parois, dialysables, laissent évacuer les toxines et se renouveler les substances nutritives. On peut, sans toucher à la culture, renouveler assez souvent le liquide extérieur, de façon à débarrasser la culture

des substances nocives fabriquées et à lui fournir de nouvelles provisions nutritives.

Pour ce faire, nous immergeons un sac collodionné dans un large récipient rempli de bouillon nutritif et facile à évacuer ; ou bien nous nous servons, pour rendre l'appareil moins fragile, d'un tube de verre perforé, trempé dans du collodion. Les pneumocoques, ainsi ensemencés dans le sac dialysable, donnent immédiatement une culture luxuriante : ils poussent abondamment, beaucoup plus volumineux qu'à l'état normal : ce sont des pneumocoques géants ; ils conservent, même en bouillon simple, une grosse capsule. Enfin leur vitalité se conserve pendant très longtemps, surtout si l'on a soin de renouveler le liquide extérieur.

Leur virulence s'atténue progressivement, mais moins que dans les autres milieux.

Le liquide extérieur, stérile, contient la toxine et est utilisé comme tel, après concentration.

Cette technique nouvelle peut être utilisée dans une série de circonstances et être appropriée à une multitude de buts. On peut faire varier la composition du milieu extérieur, sa concentration. On peut immerger, dans le même récipient, plusieurs vases dialysables contenant chacun un micro-organisme différent, pour étudier l'influence des symbioses microbiennes, etc. : il s'agit donc là d'une méthode générale de culture microbienne et de préparation des toxines.

Remarques sur les voies d'inoculation du pneumocoque : inoculation intra-cérébrale. — Nous avons consigné, à ce sujet, quelques remarques. La voie d'injection a une importance assez considérable sur la virulence :

La *voie sanguine* est loin d'être la meilleure ; généralement alors, on ne peut dépasser un certain degré de viru-

lence, à partir duquel il y a fréquemment des sautes brusques de virulence dans un sens comme dans l'autre.

La voie *péritonéale* est beaucoup meilleure et permet de pousser plus loin le renforcement de la virulence.

La voie *cérébrale* permet de tuer le lapin avec une très minime quantité de culture, même atténuée : dans un cas, par exemple, une seule goutte d'une culture, chauffée une heure à 50°, a suffi pour tuer un lapin en vingt-six heures, avec septicémie généralisée, alors que 1 centimètre cube de la culture non chauffée étaitnécessaire pour tuer un animal de même poids par la voie péritonéale. Ce procédé rend des services, car il permet de remonter la virulence de cultures anciennes, trop atténuée pour tuer les animaux par les méthodes ordinaires.

Nous avons vainement tenté d'individualiser une espèce de pneumocoque ayant une aptitude particulière pour un système anatomique, pour le système nerveux, par exemple, par une série d'inoculations cérébrales et de cultures sur cerveau.

De la constitution de races pneumococciques particulièrement hémorrhagiques. — Le caractère hémorrhagique du pneumocoque appartient plus particulièrement à certaines races : il est, en général, corrélatif d'un très haut degré d'infectiosité. En partant d'un pneumocoque non hémorrhagipare, nous avons observé que les passages répétés par le lapin augmentaient beaucoup le caractère hémorrhagique des lésions provoquées, à tel point que les lapins mouraient alors de septicémie hémorrhagique avec purpura stomacal et intestinal, surtout localisé au gros intestin, avec péritonite hémorrhagique, avec hématomes musculaires diffus, au niveau du psoas notamment, etc. Ce pneumocoque déterminait, d'autre part, *in vitro*, une hémolyse considérable.

Lésions musculaires et cardiaques provoquées par l'infection pneumococcique. — Nous avons étudié les lésions musculaires multiples que détermine le pneumocoque, au niveau des muscles striés (état poisseux des muscles, ruptures musculaires, hématomes accompagnés d'altérations histologiques considérables), au niveau des muscles lisses et au niveau du cœur. Ces lésions constituent l'une des caractéristiques les plus nettes de l'infection pneumococcique. Elles sont comparables à celles produites par la toxine seule, que nous relatons plus loin.

Myocardite pneumonique chez l'homme. — Nous avons eu l'occasion de comparer, à ces lésions expérimentales, les lésions du cœur survenues dans un cas de pneumonie humaine : là encore l'infection paraît déterminer des lésions remarquables des fibres cardiaques, caractérisées par la vacuolisation, la segmentation, la fragmentation et l'état plasmodique, avec raréfaction des éléments contractiles : ces lésions sont probablement toxiniques ; car nous n'avons pu déceler de micro-organismes sur nos coupes.

Recherches sur les toxines pneumococciques (43, 45, 46).

Méthode de préparation. — Nous avons principalement étudié les toxines obtenues par notre procédé de cultures en vases dialysables : ces cultures provenaient d'une race particulièrement virulente, résistante et toxique, de pneumocoques. Nous insistons sur ce point : car les toxines obtenues, avec la même technique, mais avec d'autres races nous ont donné des résultats beaucoup moins marqués.

Le liquide extérieur était recueilli, concentré dans le vide, jusqu'à totale dessiccation ; il était repris ultérieurement dans une quantité minime d'eau. Dans d'autres cir-

constances, nous faisions l'extraction des toxines par précipitation de phosphate de chaux au sein de la liqueur, et redissolution en milieu légèrement acide.

Reproduction expérimentale de la pneumonie fibrineuse, chez le lapin, par injection locale de toxine pneumococcique. — L'injection intra-trachéale ou intra-pulmonaire de I à II gouttes de notre toxine pneumococcique détermine des lésions considérables de condensation du parenchyme pulmonaire. Nnus avons obtenu, par la seule toxine, à différentes doses et en diverses circonstances, la série des réactions histologiques que détermine le pneumocoque au niveau du poumon.

Nous avons provoqué des *pneumonies hémorrhagiques* caractérisées surtout par un épanchement de sang intra-alvéolaire, reproduisant un véritable infarctus hémorrhagique.

Nous avons, d'autre part, obtenu des *pneumonies leucocytaires*, caractérisées par une leucocytose locale très énergique, ressemblant à certaines broncho-pneumonies humaines ou au stade d'hépatisation grise de la pneumonie.

Enfin l'injection locale de toxine a pu reproduire des lésions massives de condensation, caractéristiques des *pneumonies fibrineuses*, et où les alvéoles sont remplies de fibrine comme dans la pneumonie franche aiguë.

Nous avons, d'autre part, obtenu un type de lésions assez particulier, la *pneumonie épithéliale*, caractérisée par la production d'un bloc condensé et plongeant au fond de l'eau, blanc et anémié, avec prolifération intense de l'épithélium alvéolaire redevenu cubique, ressemblant histologiquement à certaines pneumonies blanches humaines d'une tout autre origine, et qui n'ont pas encore été décrites chez l'homme, au cours d'une infection pneumococcique.

La réalisation, par la seule toxine, de ces différents types de pneumonie, et particulièrement de la pneumonie fibrineuse, est un fait à rapprocher de la réalisation par MM. Roger et Bayeux d'un exsudat croupal par la seule toxine diphtérique. Elle montre le rôle, très important que joue la toxine dans la réalisation de la pneumonie et précise le mécanisme de défense par décharge fibrineuse que MM. Gilbert et Fournier ont mis en évidence.

LÉSIONS CARDIO-MUSCULAIRES PROVOQUÉES PAR LA TOXINE PNEUMOCOCCIQUE. — Nous avons étudié, avec L. Fournier, chez le lapin, les lésions cardio-musculaires très considérables provoquées par la toxine pneumococcique.

Après injection de deux gouttes de toxine, l'animal présente, après quelques jours, un gros cœur dilaté avec des lésions microscopiques de myocardite, un intestin parfois hémorrhagique, le plus souvent friable : les muscles des membres et surtout de la masse sacro-lombaire sont poisseux, vitreux, à reflets un peu verdâtres, avec de très fréquentes ruptures musculaires et des suffusions hémorrhagiques intra-musculaires et même intra-péritonéales.

Au microscope, le *cœur* présente une gamme de lésions caractérisées par l'exagération de la striation transversale, la dissociation et la raréfaction des cylindres musculaires ; l'état vacuolaire du sarcoplasme, la dissociation segmentaire de Landouzy et Renaut ou la fragmentation violente des fibres. Le tissu conjonctif et les artères présentent des lésions généralement peu marquées, parfois de la dégénérescence hyaline. Il semble que la fibre musculaire cardiaque soit touchée d'emblée par la toxine.

Les altérations des muscles locomoteurs sont, parfois, extrêmement intenses : à côté de la raréfaction et de la dis-

sociation des cylindres, on observe parfois un état amorphe des cylindres avec blocs sarcodiques fusionnés, mal délimités, se liquéfiant en gouttes qui se disposent en chaînettes. Cette dégénérescence sarcodique particulière est extrêmement intense. Dans d'autres points, on observe de très belles figures de phagocytose des fibres musculaires, que nous avons également reproduites. Les figures des hématomes musculaires provoqués par la toxine sont également remarquables.

Topographie segmentaire de la pneumonie franche, de la fluxion de poitrine, de l'œdème aigu du poumon (54).

La topographie de la pneumonie lobaire est une de ses particularités les plus curieuses : fréquemment elle envahit, d'emblée, un lobe entier du poumon ; mais, souvent aussi, elle se limite brusquement par un plan, au milieu d'un lobe pulmonaire. Cette topographie, si spéciale, ne peut dépendre du pneumocoque lui-même : car on connaît un assez grand nombre de pneumococcies pulmonaires, diffuses ou broncho-pneumoniques sans répartition lobaire ou segmentaire. Elle ne peut, non plus, dépendre ni des vaisseaux ni des lymphatiques, ni des nerfs périphériques dont cette topographie ne reproduit pas la distribution anatomique.

Cette topographie segmentaire nous paraît commandée, non par une lésion nerveuse périphérique (pneumonie du vague), qui reproduit des broncho-pneumonies et non des pneumonies lobaires, mais par la participation des centres bulbo-médullaires vasomoteurs du poumon, touchés directement par la toxine, ou excités indirectement par voie réflexe. Cette participation du système nerveux central explique, d'autre part, certains phénomènes nerveux de la pneumonie (rougeur de la pommette, fréquence du signe de Kernig, etc.).

Nous insistons, d'autre part, sur le caractère segmentaire de diverses autres lésions pulmonaires, des fluxions de poitrine, par exemple, elles aussi d'origine pneumococcique, et qui envahissent tous les plans juxtaposés de la paroi thoracique (peau, muscles, plèvre, poumons) jusqu'à une même hauteur, fait qui ne peut guère être expliqué que par l'intervention du système nerveux central.

De même l'œdème aigu du poumon, d'origine certainement nerveuse, envahit successivement, par étages, les différents segments du poumon.

La technique des tubes de sable et l'étude de la mobilité des microbes (56, 57).

Avec Marcel Garnier, nous avons proposé une technique nouvelle de culture, permettant de mesurer et par conséquent d'étudier la mobilité des micro-organismes.

Le principe de cette méthode consiste à faire traverser, à une culture sur milieu liquide, une épaisseur de sable fin, immergée dans le liquide. Nous nous servons de pipettes étirées et recourbées en U, pleines de bouillon et dont la grosse branche est remplie de sable fin. On ensemence le petit tube avec le micro-organisme à étudier et on note le temps que celui-ci a mis à franchir la couche de sable et à apparaître dans le liquide du 2e tube.

La mesure du temps de passage est la mesure de la mobilité : en effet, plus un micro-organisme est mobile, plus il passe rapidement à travers les pertuis liquides compris entre les grains de sable. C'est ainsi que la v. cholérique, le bacille d'Eberth, le bacille de la psittacose, le colibacille, passent plus ou moins rapidement : le pneumocoque, le staphylocoque, le bacille du charbon ne passent pas ou passent très longtemps après, par cultures successives à travers le sable.

Méthode de séparation des microbes mobiles par la technique des tubes de sable. — Si l'on ensemence, dans la petite branche du tube, un mélange de micro-organismes mobiles et immobiles, les micro-organismes les plus mobiles passent, les premiers à travers le sable, dans le liquide qui le surmonte et sont ainsi isolés spontanément à l'état de pureté. On peut, de cette façon, réaliser automatiquement la séparation des micro-organismes les plus mobiles, même au sein d'un liquide très riche en espèces différentes, comme le liquide gastrique ou intestinal.

Influences agissant sur la mobilité d'un microbe. — La mobilité d'une même espèce microbienne paraît très variable suivant les différents échantillons. Certains bacilles d'Eberth passent, en effet, beaucoup plus rapidement que d'autres à travers les filtres de sable. Les coli surtout sont particulièrement différents à cet égard. Notre méthode nous a permis d'isoler de l'intestin des coli très mobiles et fort curieux à divers égards, dont l'étude complète n'est d'ailleurs pas achevée.

La même technique nous a montré que de multiples influences agissaient sur la mobilité d'un micro-organisme : c'est ainsi que le passage à une température un peu élevée fait généralement perdre à un microbe et à sa descendance, une grande partie de sa mobilité : on peut aussi créer des races à peu près immobiles.

Inversement, par sélection des micro-organismes les plus mobiles, en prélevant, à chaque passage, les premiers échantillons passés à travers le filtre de sable, on arrive à obtenir des races de plus en plus mobiles; un bacille de la psittacose franchissait d'abord 1 centimètre de sable en 1 h. 73, passait ensuite successivement dans les cultures suivantes en 1 h. 65, 1 h. 30, 0 h. 9, 0 h. 68, 0 h. 61.

Un vibrion cholérique qui traversait dans un premier passage 1 centimétre de sable en 2 h. 4, le franchissait ensuite respectivement en 1 h. 05, 1 heure, 0 h. 85 et 0 h. 73.

Un bacille d'Eberth, qui franchissait, au début, un centimétre de sable en 6 heures, le traversait ensuite en 4 h., 2 h. 6, 1 h. 4.

On arrive ainsi, par sélection progressive, à créer des races extrêmement mobiles, de véritables races de course. Mais la mobilité ainsi conférée est une propriété très fragile et trés fugace et les races ainsi individualisées perdent assez rapidement ce caractére spécial.

Cultures des spirilles de l'angine ulcéro-membraneuse (50).

Avec Louis Fournier, nous avons étudié un cas d'angine ulcéro-membraneuse : nous avons pu cultiver, sur liquide d'ascite, les spirilles de cette affection et les retrouver aprés un assez grand nombre de passages. Malheureusement, il nous a été impossible de les isoler à l'état de pureté. Ces spirilles que l'on connaissait bien, en particulier depuis les travaux de Netter et de Vincent n'avaient pas encore pu être cultivées.

Influence de la tuberculine sur les cultures du bacille de Koch (44).

Nous avons montré que la tuberculine, à petites doses, introduite sur les milieux de culture ordinaires, favorise le développement du bacille de Koch. On peut, de cette façon, obtenir plus facilement et plus rapidement les cultures initiales. A grosses doses au contraire, la tuberculine entrave les cultures, et là est peut-être une des causes qui font qu'au bout d'un certain temps les cultures tuberculeuses restent stationnaires.

IV. — TRAVAUX RELATIFS A LA THÉRAPEUTIQUE

Nous avons étudié, au double point de vue expérimental et clinique, certains médicaments nouveaux. Nos travaux, à ce sujet, se rapportent principalement à la Médication hémostatique et à l'Opothérapie.

Relativement à la *Médication hémostatique*, nous avons introduit en thérapeutique, certains médicaments, les uns entièrement nouveaux, tels que la *gélatine*, les autres, peu employés en France jusqu'alors, tels que le *chlorure de calcium*.

Relativement à l'*Opothérapie*, nous avons étudié, avec M. Gilbert, les principes généraux de préparation des extraits organiques ; nous avons surtout, analysé, expérimentalement et cliniquement, l'action de l'*extrait hépatique*, qui n'avait pas encore été utilisé et qui est un des plus actifs parmi les produits opothérapiques.

Nous avons également étudié, avec M. Gilbert, au laboratoire et à l'hôpital, un certain nombre de médicaments nouveaux ; la plupart se sont montrés de médiocre valeur et nous n'en avons pas publié l'étude ; d'autres, par contre, semblent fort curieux, tels que le *Cecropia*, succédané de la digitale, que nous sommes les premiers à avoir étudié et qui nous paraît être un très remarquable tonique du cœur.

Enfin, comme chef du Laboratoire de thérapeutique, nous avons participé à un assez grand nombre de travaux, la plupart non encore publiés, relatifs à l'adrénaline, à la théocine, à la révulsion, etc., entrepris au laboratoire et sous la direction de M. Gilbert.

MÉDICATION HÉMOSTATIQUE

Nous avons étudié, dans une série de publications, un assez grand nombre de médicaments hémostatiques (gélatine, chlorure de calcium, adrénaline, extrait hépatique, etc.), et donné la théorie physiologique de leur action.

Parmi ces médicaments, il en est, tels que la gélatine, que nous avons les premiers, introduits en thérapeutique et qui sont, actuellement, trés employés dans la pratique journaliére.

Théorie générale de l'hémostase et de la médication hémostatique (22, 65).

Pour comprendre la théorie générale de la médication hémostatique, il est nécessaire de comprendre d'abord les *défenses de l'organisme contre les hémorrhagies et le mécanisme de l'hémostase spontanée.*

Ce mécanisme, qui ne paraît pas avoir été étudié dans son ensemble, est déterminé par plusieurs processus superposés, qui se succèdent, se complétent et s'emboîtent; ce sont, principalement : la *vasoconstriction* locale, la *coagulation* au niveau de la plaie vasculaire et la *réparation* de cette plaie.

1° La *vasoconstriction* locale est, des trois processus, le moins actif et le plus éphémére : il est, par contre, le plus rapidement réalisé : c'est donc un processus d'urgence. Dès que le vaisseau est touché par un traumatisme, il se produit un spasme vasculaire réflexe, qui ne dure que quelques minutes, mais qui, pendant ce temps, obture le vaisseau à la façon d'une ligature, et donne à la coagulation le temps de se produire, et de boucher l'orifice anormal.

2o *La coagulation du sang*, qui n'est pas non plus le processus définitif d'hémostase, est un acte défensif beaucoup plus important : car elle réalise, pendant le temps que nécessite la réparation définitive de la plaie vasculaire, une hémostase puissante d'une admirable simplicité : le sang, qui restait fluide à l'intérieur du vaisseau, se coagule spontanément dès qu'il en sort et qu'il est en contact avec les tissus voisins : il se produit ainsi un bouchon fibrineux qui obture mécaniquement la plaie vasculaire et détermine immédiatement l'étanchéité du vaisseau.

3o *La réparation du vaisseau*, qui est le processus définitif d'hémostase, exige, pour s'effectuer, un certain délai pendant lequel l'hémostase est assurée et la réparation aidée par la coagulation fibrineuse : dans les mailles de la fibrine pénètrent et grimpent des cellules endothéliales ; très rapidement s'organise un tissu de cicatrice qui se substitue, en quelques jours, au bouchon fibrineux en voie de résorption.

L'importance de ces trois actes des défensifs superposés est facilement appréciée par les accidents morbides qui surviennent lorsque l'un d'eux vient à manquer. Si la vasoconstriction initiale manque, l'hémorrhagie peut être considérable. Si la coagulabilité du sang fait défaut, on sait les accidents multiples et graves qui en résultent, chez les hémophiles notamment. Enfin si la réparation du vaisseau ne se fait pas, dans les plaies infectées notamment ou chez les cachectiques, l'hémorrhagie récidive après résorption du caillot.

La thérapeutique doit ici, comme partout, copier et renforcer les processus naturels de défense : la médication hémostatique cherchera donc à provoquer, soit une vasoconstriction locale énergique (*hémostatiques vasoconstricteurs locaux*), soit une coagulation locale, rapide et solide

au niveau de la plaie vasculaire (*hémostatiques coagulants locaux*), ou tout au moins une obturation mécanique par solidification (gélatine) par chapelets de bulles d'air (eau oxygénée, etc.).

A défaut d'action locale, au niveau de la plaie vasculaire, si celle-ci est inaccessible par exemple, on interviendra en provoquant, soit une constriction générale du système vasculaire (*hémostatiques constricteurs généraux*). soit une augmentation générale de la coagulabilité du sang (*hémostatiques coagulants généraux*).

Les méthodes d'hémostase locale doivent, d'ailleurs, toujours être préférées, si possible, comme plus efficaces et moins dangereuses, aux méthodes d'hémostase générale.

Enfin nous ne devrons jamais oublier que vasoconstriction et coagulation ne sont que des procédés d'hémostase provisoire, que la véritable hémostase définitive est réalisée par la réparation de la plaie vasculaire et que toute substance susceptible d'entraver cette réparation doit être rejetée, tandis que l'on doit rechercher, au contraire, celles capables de favoriser et de hâter la réparation cellulaire.

Recherches sur l'hémostase par la gélatine (10, 22, 31, 65).

Mécanisme de l'action hémostatique de la gélatine. — Nous avons reconnu à la gélatine trois propriétés fondamentales qui expliquent le mécanisme de son action hémostatique :

1° En premier lieu, la gélatine agit par *gélification*, surtout si on se sert d'une solution forte (5 à 10 p. 100) se prenant par refroidissement à la température des cavités naturelles (fosses nasales), adhérant fortement à la plaie et obturant mécaniquement le vaisseau.

2° En second lieu, la gélatine agit par *coagulation :* les re-

cherches de Dastre et Floresco ont, en effet, montré que la gélatine est un coagulant : cette propriété est utilisable dans le but qui nous occupe, quel qu'en soit d'ailleurs le mécanisme, même si l'on doit, pour une certaine part, invoquer l'acidité ou la présence de calcium.

Nous avons montré, expérimentalement, par la méthode d'Arthus, que la gélatine paraissait surtout agir sur la *vitesse* de la coagulation. Nous avons insisté d'autre part, sur ce fait que le caillot, ainsi provoqué, a des caractères d'*adhérence* très remarquables qui expliquent l'obturation efficace du vaisseau saignant alors qu'un grand nombre d'autres coagulants énergiques ne peuvent pas être employés comme hémostatiques, par suite du manque d'adhérence du caillot qu'ils provoquent.

3° En troisième lieu, nous avons montré que la gélatine était, non seulement inoffensive, mais encore favorable au développement des tissus, en présence desquels elle se trouve : de fait, nous avons suivi la vitesse des processus de réparation dans des éponges imbibées de gélatine, et constaté que cette réparation était accélérée par la présence de la gélatine. La gélatine, milieu de culture intra-organique pour les cellules, remplit donc également la troisième condition que nous avons exigée d'un hémostatique, celle de *favoriser la réparation définitive de la plaie vasculaire.*

Méthode de préparation et de stérilisation des solutions gélatinées. — Il est essentiel, étant donné l'origine, généralement très suspecte, des gélatines commerciales, de procéder à une stérilisation parfaite des solutions employées : on a, en effet, rapporté un certain nombre d'accidents tétaniques mortels, provoqués par l'injection d'une gélatine mal stérilisée.

La stérilisation se fait pourtant avec une extrême simplicité. Nous avons recommandé les procédés suivants :

1° Ou bien stérilisation à 120° pendant une demi-heure : la stérilisation est parfaite, les spores détruites. Mais la température de gélification est abaissée : on devra donc se servir de solutions assez concentrées ;

2° Ou bien stérilisation fractionnée à 100° pendant une heure, trois jours de suite, la solution étant maintenue à l'étuve, pour faire germer les spores inattaquées, entre deux stérilisations ;

3° Ou bien stérilisation à 120° des solutions de gélatine dialysées ou tout au moins exemptes de sels : on ajoute ensuite les sels que l'on juge nécessaires ($NaCl$, $CaCl^2$), etc.) et on passe une deuxième fois à l'autoclave à 100° seulement : cette méthode que nous avons indiquée et qui a été, depuis, reprise par M. Rousseau, tient compte de ce fait que l'abaissement de la température de gélification après action de la chaleur est en rapport avec la teneur en sels de la solution. Avec l'un de ces trois modes de stérilisation, on n'a jamais à redouter aucun accident septique.

Action réparatrice locale de la gélatine. — L'action réparatrice de la gélatine sur les plaies peut être avantageusement utilisée, ainsi que nous l'avons maintes fois constaté, pour rendre adhérents les lambeaux d'épiderme détachés ou les greffes. Dans un cas déjà signalé, nous avons réussi à greffer, une demi-heure après l'accident, une phalangine entièrement sectionnée par un couteau à cuir : grâce à l'interposition d'une épaisse couche de gélatine concentrée. La gélatine paraît avoir une action réparatrice favorable sur l'évolution des plaies et particulièrement sur celles des ulcères variqueux.

Recherches expérimentales sur l'hémostase par la gélatine. — Nous avons utilisé, maintes et maintes fois, l'action hémostatique de la gélatine, dans des opérations viscérales, sur le chien notamment. Après section très étendue du foie, déterminant une hémorrhagie grave, on peut assurer très rapidement l'hémostase par simple irrigation d'une solution de gélatine : cette hémostase est réalisée en deux ou trois minutes, temps pendant lequel on ralentit le cours du sang par une pression modérée. Nous n'avons en aucun cas observé d'hémorrhagie récidivante. On peut ainsi, sans ligature, réséquer la moitié ou les deux tiers du foie.

La section du rein détermine une hémorrhagie qui cède un peu plus difficilement à l'application de gélatine, et qui nécessite une compression un peu plus prolongée. On arrive néanmoins facilement à réaliser l'hémostase uniquement par ce moyen. Les hémorrhagies de la vessie, des uretères, du pancréas, de l'intestin, s'arrêtent aussi très facilement.

Les hémorrhagies osseuses, causées par laminectomie ou trépanation cranienne, cèdent très rapidement aussi. Enfin nous avons pu réaliser, sans ligature, ni forcipressure, une amputation totale de cuisse chez un chien, malgré le gros calibre des artères sectionnées.

Ces résultats expérimentaux nous ont incité à étudier, chez l'homme, l'action hémostatique de la gélatine.

Action hémostatique locale de la gélatine. — Nous avons utilisé, pour la première fois, la gélatine comme hémostatique en 1896. Nous l'avons employée tout d'abord à l'hôpital Trousseau dans des cas d'*épistaxis*, en solution stérilisée à 5 pour 100 dans l'eau salée physiologique : une injection faible, dans la narine saignante, suffit presque toujours à arrêter immédiatement l'hémorrhagie, même lorsque celle-ci a résisté à tous les autres moyens thérapeutiques.

Cette méthode est tellement simple qu'elle est à la portée de tout le monde et qu'après nos premières recherches elle était spontanément employée par le personnel de l'hôpital qui en avait jugé les bons effets. Depuis cette époque, cette méthode s'est généralisée un peu partout et a été reconnue très efficace

Contre les *métrorrhagies*, l'emploi de la solution gélatinée donne fréquemment de bons résultats : elle exige cependant quelques précautions : on ne doit notamment, sous aucun prétexte, abandonner, en milieu septique, un tampon, même stérile, mais non antiseptique de gélatine, car on s'exposerait à provoquer localement des cultures microbiennes. On doit, d'autre part, autant que possible agir, en pareil cas, par injection intra-utérine, pour que le coagulant se trouve en contact direct avec le vaisseau béant.

Au *niveau des téguments*, la gélatine réalise très facilement l'hémostase, à la suite de plaies tégumentaires par exemple : elle fait adhérer, d'autre part, l'épiderme décollé et accélère la cicatrisation.

Dans les *interventions chirurgicales* la gélatine n'a pas la prétention de remplacer, pour les usages courants, la forcipressure et la ligature, bien que l'on puisse assez facilement enrayer ainsi une hémorrhagie artérielle considérable : c'est ainsi qu'à l'Hôtel-Dieu nous avons pu arrêter, uniquement par l'application de gélatine, une hémorrhagie artérielle due à la section de l'artère radiale.

La méthode gélatinée est indiquée surtout dans tous les cas où le vaisseau saignant est inaccessible, dans les hémorrhagies diffuses, en nappe, dans les plaies d'organes à hémostase difficile comme celles du foie, du rein, du système osseux, du crâne, etc. : en pareil cas, le simple contact de la plaie avec la solution gélatinée forte, à 10 pour 100,

qui se diffuse partout et pénètre là où la main et la pince du chirurgien ne peuvent accéder, suffit à arrêter rapidement l'hémorrhagie.

Dans ces différents cas, l'hémostase locale par la gélatine paraît avoir rendu de grands services.

Action hémostatique générale de la gélatine. — Dans les cas où l'hémorrhagie est localement inaccessible (hémoptysies, etc.), on peut utiliser les injections sous-cutanées de gélatine (solutions à 5 p. 100 dans l'eau salée physiologique). Cette méthode paraît inoffensive, à la condition toutefois que l'on se serve de solutions convenablement stérilisées. Mais, comme nous le disions dans notre premier travail, elle est très inférieure à la précédente et ne peut lui être comparée quant à ses résultats : de nombreuses réserves doivent donc être faites à son sujet.

Néanmoins, un très grand nombre d'auteurs en ont obtenu de bons résultats. Elle peut être employée dans un grand nombre de cas : nous l'avons utilisée dans des cas d'hémoptysies, d'hématémèses, d'hémorrhagies intestinales typhiques, d'hémophilie, etc.

L'ingestion stomacale de gélatine doit, davantage encore, entraîner des réserves, quant à son efficacité, à cause de la transformation digestive de la gélatine en gélatose. Néanmoins plusieurs médecins en ont obtenu d'excellents résultats. On doit donc attendre pour juger la valeur de ce mode d'administration qui, dans tous les cas, est très pratique et inoffensif. Nous l'avons employé, avec grand succès, à doses massives dans quelques cas d'hématémèses ; mais il s'agit là, en réalité, d'une hémostase locale.

De l'action hémostatique du chlorure de calcium (22, 31, 65)

Le rôle de la chaux dans le processus de la coagulation

est connu depuis longtemps (Schmidt, Hammarsten, Arthus, etc.). Son application thérapeutique dans l'hémophilie et quelques hémorrhagies avait, d'ailleurs, été déjà préconisée à l'étranger, et particulièrement par Wright.

Nous avons étudié l'action hémostatique générale du chlorure de calcium dans une série de cas nouveaux. Dans les hématémèses, nous avons obtenu de très remarquables résultats ; de même dans les hématuries où il agit par son élimination rénale et vésicale. Dans les hémoptysies nous avons obtenu souvent, la cessation des accidents ; il s'agit là d'une thérapeutique simple que nous recommaudons dans tous les cas d'hémoptysie. Cette méthode réussit également dans les hémorrhagies intestinales typhiques.

Nous avons utilisé, sans grand résultat, le chlorure de calcium dans la cure des anévrysmes aortiques, en vue de déterminer une coagulation dans la poche.

Ce corps, facile à prendre, non susceptible de déterminer des accidents, est, depuis nos recherches, très employé en thérapeutique. Nous préconisons de petites doses, non continuées longtemps, car les grosses doses diminuent la coagulabilité du sang au lieu de l'augmenter, et l'accoutumance se fait très rapidement.

Etude de différents hémostatiques coagulants (65).

Nous avons mentionné une série d'expériences relatives à l'utilisation, pour l'hémostase, de diverses substances coagulantes ; mais ces recherches ne sont pas encore susceptibles d'entrer dans la pratique.

Nous avons étudié la plupart des corps riches en plasmase que l'on peut se procurer facilement. Le sérum, bien que riche en plasmase, comme nous l'avons constaté par la méthode du plasma fluoré d'Arthus, n'a pas de propriétés

hémostatiques bien nettes. Divers extraits leucocytaires préparés de multiples façons, ne nous ont pas donné de bons résultats.

Nous avons étudié l'hémostase provoquée par le contact de *plasma sanguin oxalaté*, rendu, par là même incoagulable et que nous faisions coaguler immédiatement, au contact de la plaie, par addition de sels de chaux : l'hémostase est ainsi réalisée très facilement et ce procédé est peut-être susceptible d'applications pratiques.

La *fibrine*, corps très riche en plasmase, nous paraît également susceptible d'applications pratiques : nous nous sommes assuré, par la méthode d'Arthus, de sa richesse en plasmase : sa forme filamenteuse est, d'autre part, essentiellement favorable à la coagulation. Enfin, il s'agit là d'un corps à organisation ultérieure particulièrement facile. De fait, l'hémostase est assurée facilement par l'application, sur la plaie saignante, d'un paquet de fibrine. Il s'agit là d'un procédé qui pourra devenir susceptible d'application, en particulier pour l'hémostase viscérale. Mais la difficulté pratique, jusqu'à présent, consiste dans la préparation et la conservation aseptiques de cette fibrine.

Les *extraits organiques*, et particulièrement l'extrait de foie que nous avons étudié avec M. Gilbert, sont susceptibles d'augmenter la coagulabilité générale du sang, ainsi que l'ont montré Heidenhain, Contejean, Mairet et Vires. L'opothérapie hépatique nous a donné des résultats hémostatiques dans un certain nombre de cas, non seulement chez les hépatiques, mais aussi chez les tuberculeux.

Recherches sur l'Adrénaline (63, 64, 65).

VALEUR HÉMOSTATIQUE DE L'ADRÉNALINE SUIVANT LES ORGANES ET LES VOIES D'INTRODUCTION. — Nous avons étudié,

avec Josserand, une série de faits relatifs à l'action hémostatique de l'adrénaline. La conclusion de nos expériences est que,si son action constrictive détermine remarquablement l'hémostase locale, au niveau de l'œil et des fosses nasales, il n'en est pas de même pour une série d'autres organes. L'injection expérimentale d'adrénaline, en plein parenchyme pulmonaire, hépatique, splénique, rénal, cérébral, ne paraît nullement déterminer une hémostase, chirurgicalement utilisable. Les emplois chirurgicaux de l'adrénaline sont donc très limités.

Nous avons, d'autre part, à la suite de certains résultats obtenus par différents auteurs, recherché la valeur hémostatique de l'adrénaline après injection intra-vasculaire, sous-cutanée, ou après ingestion :

L'injection vasculaire détermine une énorme perturbation, véritable coup de bélier, qui élève, pendant quelques minutes, la pression sanguine à 10 — 17 cm. de mercure, à une dose de 1 centième de milligramme par kilogramme. Elle provoque, parfois, des phénomènes morbides (œdème aigu du poumon, mort subite, etc.) : cette action, très dangereuse, est d'autre part inutilisable pour l'hémostase, car elle ne dure pas au delà de quelques minutes et ne détermine pas l'arrêt des hémorrhagies.

L'injection sous-cutanée n'est généralement, aux doses non toxiques, accompagnée d'aucune modification sphygmométrique, ni d'aucune action sur les hémorrhagies.

L'ingestion digestive n'est pas, non plus, utilisable; car ses résultats sur la pression et sur l'hémostase ne sont pas apparents, même à forte dose.

En résumé l'adrénaline, admirable médicament hémostatique local pour l'œil,le nez, le rectum, n'est pas d'un emploi susceptible de se généraliser en chirurgie opératoire. Son

action générale ne peut être utilisée, ni par voie sanguine, ni par voie sous-cutanée, ni par voie digestive.

Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies d'introduction. — Ces recherches nous ont amené à préciser les différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies d'introduction.

Tandis que l'injection, chez le chien, de 1 centième de milligramme par kilogramme donne une élévation sphygmométrique de 10 à 17 cm. de mercure par injection dans une veine périphérique, son effet est à peu près nul dans la veine porte, et surtout dans le bout périphérique d'une artère d'un membre ; dans l'artère intestinale, une dose quadruple ne produit plus aucun effet sur la pression.

Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline. — La différence d'action de l'adrénaline, suivant qu'elle traverse ou non le réseau capillaire, nous a conduit à rechercher le rôle que jouait le travail musculaire dans la destruction de cette substance : nous avons reconnu qu'une dose encore active dans l'artère fémorale ne l'est plus après électrisation et fatigue musculaire du territoire vasculaire traversé, ce qui semble attribuer un rôle, dans la destruction rapide de l'adrénaline au sein des tissus, aux produits de l'activité musculaire.

OPOTHÉRAPIE

Avec M. Gilbert, nous avons étudié l'action physiologique et thérapeutique de certains extraits d'organes, et particulièrement des extraits hépatiques qui n'avaient pas encore été utilisés.

Nous avons été conduits, par là même, à étudier : 1° le mode de préparation des extraits, leur mode de stérilisation, leur dissociation par divers solvants, etc. ; 2° leur action physiologique, chez l'animal et chez l'homme ; 3° leur action thérapeutique dans certains cas cliniques bien spécifiés.

Modes de préparation des extrais organiques (32, 33).

Nouvelle méthode de stérilisation des extraits organiques. — Nous avons décrit une méthode nouvelle de stérilisation, très simple et qui nous a donné de bons résultats. Cette méthode est actuellement assez employée dans la préparation des extraits organiques : elle consiste à additionner l'extrait aqueux d'une quantité d'acide chlorhydrique suffisante pour l'antiseptiser : la solution est ainsi maintenue vingt-quatre heures à l'étuve. A partir de ce moment, les manipulations doivent être aseptiques : on additionne la liqueur de soude caustique jusqu'à neutralisation exacte. L'acide chlorhydrique, qui a servi à l'antisepsie du liquide, est ainsi transformé en sel marin inoffensif.

Nous recommandons de pratiquer cette stérilisation chimique à deux reprises, la solution étant mise à l'étuve pendant vingt-quatre heures entre les deux manipulations, cette précaution ayant pour but le développement des spores susceptibles de résister, en tant que spores, au taux antiseptique employé. Nous avons vérifié, par des cultures, qu'un extrait fait à l'air, sans aucune précaution antiseptique, est ainsi complètement stérilisé.

On aurait pu penser, *a priori*, que le passage des albumines à l'état d'acide-albumine altérait les propriétés de l'extrait, mais les principes actifs que l'on recherche ne sont généralement pas ces albumines et nous n'avons pas

constaté une modfication dans les propriétés physiologiques des extraits ainsi préparés. Cette méthode de stérilisation pour les extraits injectables est beaucoup moins longue, moins difficile à réaliser et moins sujette aux fautes de technique opératoire que la méthode de filtration à la bougie : aussi est-elle actuellement très employée dans la préparation industrielle des extraits injectables.

Méthodes générales de préparation physiologique des animaux, avant leur utilisation opothérapique. — Nous avons donné quelques règles générales de préparation physiologique des animaux destinés à fournir divers extraits d'organes.

Il résulte de nos recherches expérimentales que la récolte des organes à utiliser peut bénéficier de conditions physiologiques particulièrement favorables : pour chaque organe, l'espèce animale, l'âge, les conditions nutritives ont une grande importance : nous avons indiqué, par exemple, les avantages particuliers que peuvent offrir les organes de fœtus, d'animaux jeunes, d'animaux au régime lacté. D'autre part, chaque organe passant alternativement par des périodes de charge et d'évacuation, il y a intérêt à prélever cet organe au moment où il contient le maximum de principes actifs : par exemple le pancréas sera plus actif s'il est prélevé deux heures après l'ingestion d'aliments ; le foie ne sera prélevé qu'un peu plus tard.

Nous avons constaté, expérimentalement, qu'on pouvait exalter les fonctions d'un organe par une gymnastique graduelle : par exemple, on peut exalter la fonction glycogénique du foie par des injections veineuses croissantes de glucose et obtenir, contre les glycosuries morbides, un extrait qui nous a paru plus énergique.

Ces règles générales sont, d'ailleurs, d'une application pratique difficile.

Dissociation chimique des extraits hépatiques. — Nous avons cherché à dissocier l'action des extraits hépatiques et en avons expérimenté isolément les globulines, les nucléo-albumines, etc.

Nous avons donné les modes de préparation et le rendement pour les extraits salés (NaCl à 10 p. 100) contenant les globulines, pour les extraits alcalins (carbonate de soude à 5 p. 100) contenant les nucléo-albumines, pour les extraits peptiques, tryptiques et papaïniques, obtenus par digestion aseptique de la glande et que nous avons principalement recommandés ; enfin nous avons donné les propriétés d'une matière protéïque préparée suivant la méthode de Baumann (hépatéine), insoluble dans l'eau, la glycérine, l'éther, les solutions de chlorure de sodium et de carbonate de soude, soluble dans l'alcool surtout à chaud et dans les alcalis, d'où les acides la précipitent : cette substance ne nous a d'ailleurs pas donné tous les résultats que nous en attendions. Chaque catégorie a été utilisée expérimentalement et cliniquement. Mais nous avons, par cette dissociation chimique, abouti à l'émiettement des propriétés physiologiques de l'extrait total, sans qu'aucun de ses constituants nous ait paru jouer un rôle actif prépondérant. Aussi préconisons-nous encore pour le moment, l'emploi, en thérapeutique, de la poudre totale, ou des extraits aqueux globaux.

Étude expérimentale des extraits hépatiques (13, 14, 15, 19, 20, 33, 49).

Action des extraits de foie sur la survie des animaux deshépatisés. — Nous avons d'abord cherché à apprécier l'action du foie, artificiellement introduit dans le péritoine d'animaux entièrement deshépatisés : nous avons

choisi la grenouille comme objet d'études. Les grenouilles deshépatisées témoins, maintenues dans l'eau courante, sont mortes après 16 à 20 jours; les grenouilles deshépatisées dans les mêmes conditions, mais à qui on avait abandonné un ou deux foies de grenouille non dilacéré dans le péritoine ne sont mortes que du 25e au 30e jour. Par contre, celles qui avaient reçu trois foies dans le péritoine sont mortes avant les témoins.

Action des extraits de foie sur la fonction biliaire. — Nous avons constaté, sur des chiens et des lapins à fistule biliaire, que les extraits hépatiques avaient une légère action cholagogue, mais cette action est très inférieure à celle de la bile elle-même, extrait naturellement dissocié que l'on devra utiliser de préférence, lorsqu'on cherchera à déterminer une action cholagogue.

Action des extraits de foie sur la fonction uréogénique. — L'injection ou l'ingestion d'extraits hépatiques augmente généralement la proportion d'urée excrétée; dans un de nos cas par exemple, l'urée, qui oscillait de 22 à 28 grammes par jour, passa, après ingestion d'extraits hépatiques, et avec la même quantité d'urine, à 32 puis à 38 grammes par 24 heures. Dans un autre cas, la progression d'urée passa de 15 grammes à 20, 29 et enfin 30 grammes. Dans un troisième cas la quantité d'urée monta de 35 à 47 grammes. Il s'agissait généralement alors, de diabétiques. Dans d'autres cas d'ailleurs, les résultats ont été moins probants. Ces faits sont confirmatifs de ceux de Mairet et Vires qui ont étudié,chez 6 sujets sains, l'action de l'extrait glycériné et qui ont noté une action diurétique assez inconstante et une augmentation constante d'urée.

L'élimination d'acide urique est quelquefois augmentée également (324 millig. au lieu de 225 par litre dans un cas).

8

Action des extraits de foie sur la fonction sanguine. — L'action coagulante des extraits de foie avait été déjà constatée, de même que celle de différents organes. Nous l'avons fréquemment vérifiée, non seulement *in vitro*, mais aussi *in vivo* dans des cas où l'injection veineuse d'extraits hépatiques amenait des coagulations intra-vasculaires.

Action antitoxique des extraits de foie. — Cette action nous a paru manifeste, mais à la condition qu'il y ait un contact direct et assez prolongé du foie avec la substance toxique ; la toxicité n'est, d'ailleurs, jamais beaucoup diminuée ; l'injection séparée des poisons (strychnine, toxine diphtérique, tétanique, urines) et des extraits hépatiques ne nous a donné aucun résultat.

Action sur la glycosurie des extraits hépatiques. — Nous avons principalement étudié cette action au point de vue expérimental.

Nous avons étudié le rôle des extraits hépatiques, sur l'utilisation du glycose injecté dans la circulation ; tandis que, normalement, le rapport d'élimination est de 40 à 45 p. 100 (page 64), après injection veineuse d'extrait hépatique, le rapport d'élimination est abaissé à 17 p. 100 (moyenne de 8 expériences). Après ingestion de ce même extrait, le rapport est, en moyenne, de 24 p. 100 (moyenne de 14 expériences). Le coefficient d'utilisation est, par conséquent, beaucoup plus fort après action de l'extrait hépatique (83 p. 100 de sucre retenu après injection d'extrait ; 76 p. 100 après ingestion ; 55 à 60 p. 100 seulement chez les témoins).

Chez l'homme, la *glycosurie alimentaire* provoquée est diminuée, retardée ou supprimée par ingestion d'extraits épatiques, ainsi que nous l'avons maintes fois constaté.

Nous avons, également, étudié les modifications que

subissent, du fait de l'opothérapie hépatique, les *glycosuries toxiques et nerveuses*. Après ingestion de 0 gr. 09 de phloridzine, un lapin témoin a éliminé 1 gr. 66 de glucose; le lapin qui a reçu 12 centimètres cubes d'extrait de foie de porc n'a éliminé que 0 gr. 62 de glucose. Après piqûre du quatrième ventricule, le lapin témoin a éliminé 0 gr. 25 de glucose; le lapin traité n'a pas eu de glycosurie. Mais ces résultats ne peuvent être généralisés.

L'organisme possède donc, après opothérapie hépatique, une capacité plus grande pour le sucre, et l'analyse expérimentale montre une action très nette de l'extrait hépatique sur les diverses fonctions du foie.

Mode général d'action des extraits hépatiques (20, 32, 33).

Nous pensons, comme conclusion de nos études expérimentales *in vitro* et *in vivo*, que l'extrait hépatique agit, non directement par lui-même, mais comme excitant de la cellule hépatique. Cet effet exige donc, pour se produire, l'intégrité relative de cette cellule : si celle-ci est fonctionnellement pathologique, elle peut ne pas répondre à l'excitant physiologique remarquable que constitue à son égard l'extrait de foie; il en est de l'action de l'extrait de foie vis-à-vis de la cellule hépatique comme de l'action de la digitale vis-à-vis de la cellule musculaire, cardiaque, celle-ci ne réagissant que lorsqu'elle est encore suffisamment valide.

Action des extraits organiques sur la régénération des organes similaires (47, 48, 62).

Nous avons plusieurs fois constaté, expérimentalement, que la réparation d'un tissu glandulaire était influencée par l'action locale ou générale des extraits similaires. Clini-

quement, il nous a semblé observer plusieurs faits analogues ; dans un cas de cirrhose, par exemple, le traitement par l'opothérapie hépatique a coïncidé non seulement avec l'amélioration très grande de la malade, mais aussi avec le développement d'un lobe supplémentaire du foie.

Ces constatations sont susceptibles d'éclairer certaines actions favorables, puissantes et durables, persistant après cessation du traitement et qui seraient déterminées par la régénération glandulaire que celui-ci provoque.

Etude thérapeutique des extraits hépatiques (13, 14, 15, 19, 20, 32, 33, 49).

Nous avons étudié les effets de l'opothérapie hépatique, d'une part dans les maladies propres du foie, d'autre part dans certaines autres maladies où le fonctionnement hépatique est plus ou moins imparfait :

1° Maladies propres du foie. — Elles paraissent impressionnées très favorablement par l'opothérapie hépatique ; mais on ne doit s'attaquer ni aux déchéances suraiguës, ni aux lésions anciennes et avancées, car la glande doit être capable de réagir à l'excitant spécifique que constitue l'extrait à son égard.

Dans les maladies graves du foie, nous citerons quelques exemples remarquables : dans deux cas de cirrhose avec troubles cérébraux, ceux-ci disparurent rapidement. Dans un cas d'ictère grave, au cours d'une cirrhose alcoolique, l'hépatéine conjura, une première fois, la crise ; mais une nouvelle atteinte, survenue à l'occasion d'une grippe, après cessation de l'opothérapie hépatique, emporta la malade un mois après. Chez une femme cirrhotique, entrée dans un état désespéré, l'ascite, l'ictère, l'état hémor-

rhagique, l'œdème des jambes, etc. disparurent rapidement ; lorsque cette malade, qui conserva par la suite un gros foie scléreux, cessait les extraits, l'ictère et les hémorrhagies récidivaient. Mais, par contre, dans un certain nombre de cirrhoses de Laënnec avancées, l'hépato-théra pie échoua, pour les raisons que nous avons signalées.

Cette médication est donc principalement réservée aux cas de petite insuffisance hépatique, plutôt fonctionnelle qu'anatomique : on voit, en pareil cas, les divers signes d'insuffisance hépatique disparaître, l'urée augmenter, la glycosurie alimentaire ne plus se produire, l'indicanurie cesser, etc. Il s'agit donc d'un traitement efficace et utile.

MM. Spillmann et Demange (de Nancy), dans une communication au Congrès de Lille, ont également obtenu de bons résultats de l'emploi de l'opothérapie hépatique dans l'insuffisance du foie ; ils ont notamment relaté des améliorations remarquables survenues dans cinq cas de cirrhose atrophique.

Diabète sucré, etc. — Il résulte, des très nombreux cas que nous avons étudiés à ce point de vue, que l'opothérapie hépatique diminue ou supprime la glycosurie dans un certain nombre de cas. Il s'agit, souvent alors, de petits diabètes avec glycosurie inférieure à 50 grammes par jour, avec signes multiples d'insuffisance hépatique : ce sont les diabètes par anhépatie de M. Gilbert. Dans d'autres cas, par contre, principalement dans les grands diabètes héréditaires à gros foie (diabètes par hyperhépatie de M. Gilbert), la glycosurie semble augmenter sous l'influence du traitement : il n'est pas rare alors de voir l'opothérapie pancréatique réussir en pareil cas.

Aussi avons-nous proposé d'utiliser l'action différente des extraits hépatique et pancréatique sur les diverses

glycosuries pour reconnaître la part du foie dans leur genèse : tel est le principe de l'opo-diagnostic.

Dans la goutte et les hémorrhagies, nous avons noté des effets intéressants et favorables, qui mériteraient d'être étudiés systématiquement.

Etude physiologique et thérapeutique du Cécropia (66).

Avec M. Gilbert, nous avons étudié les propriétés d'une plante exotique, originaire des Antilles, le Cécropia, que les nègres utilisent, paraît-il, contre l'asthme.

Expérimentalement, ce produit nous a paru remarquablement peu toxique : on peut donc l'utiliser dans des limites très éte n dues.

Sur le cœur de la grenouille, son action se manifeste par une augmentation considérable d'amplitude des contractions : celles-ci diminuent en même temps de fréquence. A dose toxique, on observe un ralentissement beaucoup plus marqué des pulsations qui diminuent d'amplitude ; puis surviennent, à plusieurs reprises, des syncopes prolongées, pouvant durer une demi-heure, trois quarts d'heure et davantage sans que la mort du cœur survienne.

Sur le lapin et sur le chien, le phénomène caractéristique, à dose non toxique, est l'augmentation considérable d'énergie des contractions du cœur : la hauteur des pulsations sur les tracés est doublée ou triplée et se maintient telle pendant un certain temps. C'est ainsi que dans une expérience, l'amplitude des pulsations, mesurant au début 4 millimètres, est montée successivement, en une heure, à 7, 9, 13 et 14 millimètres. L'action sur la pression est faible. La diurèse est généralement très remarquable.

Les principes actifs du Cécropia augmentent donc très notablement l'énergie de la contraction ventriculaire ; cette

action s'exerce à doses non toxiques, et elle est soutenue pendant assez longtemps ; ce corps est, d'autre part, doué de propriétés diurétiques. Ce sont là de bonnes conditions pour les applications thérapeutiques.

Cliniquement, nous avons étudié le Cécropia chez des asystoliques : nous avons obtenu souvent des effets très remarquables. Par exemple, un malade qui n'urinait que 3 à 400 grammes a, dès le 2e ou 3e jour de la médication, une crise urinaire de 3 à 4 litres, son état s'améliore, il respire mieux. les pulsations, incomptables au début, tendent à se ralentir et à se régulariser ; cet effet très net est comparable à celui de la digitale.

Appareil destiné à faciliter la circulation périphérique.

Nous avons décrit un appareil susceptible de déterminer, au niveau des membres, des pressions intermittentes, synchrones au cœur et destinées à chasser le sang de la périphérie vers le centre : c'est donc un véritable *cœur périphérique artificiel*. Il se compose d'une chambre à air de caoutchouc, que l'on enroule de bas en haut sur le membre, et que l'on gonfle rythmiquement par insufflation avec une pompe à main ou un petit moteur ; il en résulte une compression qui chasse, avec le rythme même du cœur, le sang vers les parties centrales. Cet appareil aide la circulation, principalement chez les asystoliques.

TABLE DES MATIÈRES

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).